UNIVERSITÉ DE LAUSANNE – FACULTÉ DE MÉDECINE
CLINIQUE MÉDICALE UNIVERSITAIRE
Directeur: Professeur A. Vannotti

Contribution à l'étude des effets biologiques d'un lipopolysaccharide d'origine bactérienne dans la tuberculose pulmonaire

Thèse

préparée sous la direction du Dr G. Favez, privat-docent

et

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Lausanne
pour l'obtention du grade de docteur en médecine

par

Vincenzo Tatti

médecin diplômé de la Confédération suisse
Originaire de Bellinzona (Tessin)

19 60

BÂLE S. KARGER NEW YORK

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE – FACULTÉ DE MÉDECINE
CLINIQUE MÉDICALE UNIVERSITAIRE
Directeur: Professeur A. Vannotti

Contribution à l'étude des effets biologiques d'un lipopolysaccharide d'origine bactérienne dans la tuberculose pulmonaire

Thèse

préparée sous la direction du Dr G. Favez, privat-docent

et

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Lausanne
pour l'obtention du grade de docteur en médecine

par

Vincenzo Tatti

médecin diplômé de la Confédération suisse
Originaire de Bellinzona (Tessin)

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

19 60

BÂLE S. KARGER NEW YORK

Que le Professeur *A. Vannotti*, Directeur de la Clinique médicale universitaire de Lausanne, veuille bien trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance. Il est pour moi le Maître, qui m'a appris par son activité quotidienne et par son exemple au lit du malade, que les connaissances fondamentales de la physio-pathologie, de la séméiologie, de la clinique, ainsi que celles de la pensée scientifique, ne peuvent être comprimées dans un dogmatisme par trop schématique, mais qu'elles acquièrent en revanche toute leur valeur si elles sont soumises à une critique clairvoyante et si elles sont constamment adaptées à l'évolution de la pensée médicale.

M. *Gérard Favez*, privat-docent de l'Université de Lausanne, Médecin-chef de la Clinique Sylvana, a dirigé ce travail. En me prodigant sans cesse ses conseils précieux, en me témoignant un intérêt constant avec sollicitude et bienveillance, il a su me faire profiter de sa vaste culture médicale. Je lui exprime ici toute ma gratitude et je le prie de bien vouloir accepter mes très vifs remerciements.

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE · FACULTÉ DE MÉDECINE

Le Conseil de la faculté de médecine de l'Université de Lausanne, après avoir pris connaissance des rapports favorables de MM. les Dr G. Favez et Professeur A. Vannotti et sans se prononcer sur les opinions du candidat, autorise l'impression de la thèse intitulée: Contribution à l'étude des effets biologiques d'un lipopolysaccharide d'origine bactérienne dans la tuberculose pulmonaire, présentée par M. Vincenzo Tatti pour l'obtention du grade de Docteur en médecine.

Lausanne, le 9 septembre 1959

Le Doyen: Prof. E. B. Streiff

Paru dans «Revue Suisse de la Tuberculose», Vol. 17, No. 1 (1960)

A ELENA

A MES PARENTS

Tatti, V.: Schweiz. Z. Tuberk. *17*: 1–60 (1960)

Université de Lausanne – Faculté de Médecine
Clinique Médicale Universitaire
Directeur: Professeur A. Vannotti

Contribution à l'étude des effets biologiques d'un lipopolysaccharide d'origine bactérienne dans la tuberculose pulmonaire

Par VINCENZO TATTI

INDEX

CHAPITRE I: *Introduction*

1. Remarques liminaires à propos des traitements spécifiques et non spécifiques 2
2. A propos de la spécificité de la lésion tuberculeuse 6
3. Le traitement non spécifique en tuberculose pulmonaire. Hypothèse de travail 10

CHAPITRE II: *Caractéristiques des effets biologiques des lipopolysaccharides (LPS) d'origine bactérienne et en particulier de la préparation Sä 1083/II. Résultats de quelques travaux préliminaires.*

1. Introduction 14
2. Toxicité 17
3. Le pouvoir pyrogène 18
4. L'effet antigénique 18
5. La formation d'anticorps tuberculeux 18
6. L'effet stimulateur sur la fonction cortico-surrénale 19
7. Les effets hématologiques 20
8. L'activation de la fibrinolyse 21
9. Accoutumance 24

CHAPITRE III: *L'application clinique*

1. Introduction 25
2. Les épiphénomènes cliniques 28
3. L'observation clinique 30
4. Les résultats thérapeutiques 32
5. Les améliorations certaines et importantes
   a) Casuistique 35
   b) Remarques 46
6. Discussion 48

Chapitre IV: *Conclusions* 53
Résumé 54
Bibliographie 57

I. INTRODUCTION

1. Remarques liminaires à propos des traitements spécifiques et non spécifiques

La thérapeutique spécifique attaque directement l'agent pathogène avec des moyens chimiothérapiques ou cherche à neutraliser les effets toxiques de produits issus du métabolisme des agents pathogènes (anti-toxine de la diphtérie, du tétanos, etc.). On parle aussi de médicaments spécifiques quand on introduit dans l'organisme les substances même qu'il est incapable d'élaborer en quantité suffisante (insuline dans le diabète, thyroxine dans le myxoedème, etc.). La caractéristique de cette thérapie et son but: action directe sur un chaînon du mécanisme chimique de la maladie sur le micro-organisme ou ses toxines, sans qu'elle intervienne sur les processus métaboliques de l'hôte.

La thérapeutique spécifique s'est développée depuis bientôt 100 ans: elle doit son essor à la bactériologie, à l'immunologie et à la chimie modernes. Paracelse avait certainement déjà envisagé, dépassant ainsi la science de son époque, l'alchimie et la recherche d'une action spécifique par plusieurs moyens thérapeutiques. L'empirisme archaïque et populaire, auquel nous sommes redevables de plusieurs médicaments modernes, employait et non à tort des drogues qui se sont révélées efficaces dans la lutte d'innombrables maladies. Les succès extraordinaires qu'a connus ces dernières années la thérapeutique spécifique et ceux particulièrement qui ont été observés depuis la découverte des antibiotiques lui ont permis d'obtenir des résultats se rapprochant de l'idéal longuement espéré: la «stérilisatio magna».

La thérapeutique non spécifique, au contraire, s'attaque primitivement aux réactions de l'organisme entier; elle mobilise, excite, augmente, règle ou tempère les processus naturels de défense contre la maladie. La force curative de la nature constitue un des principes fondamentaux de la médecine hippocratique, selon laquelle l'organisme possède en lui même l'énergie nécessaire pour réagir contre les effets nocifs de la maldie: partant, la thérapeutique doit viser à aider l'action de la nature. Ainsi peut-on dire qu'Hippocrate et la pensée

médicale héllénique ont été les précurseurs de la thérapeutique non spécifique. N'affirme-t-on pas dans les textes hippocratiques que «Nouson physeis ietroi»? que les forces naturelles sont les médecins des maladies et que, par exemple, la fièvre malarique guérit souvent d'autres maladies dangereuses?

Ainsi, conçue comme une mobilisation des pouvoirs naturels de défense, la thérapeutique non spécifique a trouvé une large application par des moyens très différents. Nous nous bornerons à citer les plus connus: le régime alimentaire, le repos, la balnéo et l'héliothérapie, l'hyperthermie, etc. Bien avant la découverte des antibiotiques, de nombreuses préparations pharmaceutiques avaient été introduites comme moyen de stimulation non spécifique. Nous rappelons tout d'abord la malariathérapie de la paralysie générale, découverte en 1912 déjà par *Wagner-Jauregg*, les corps à structure protéinique comme le Caséosan, le Aolan, ou bien des produits comme le Yatren, le Sufrogel, l'Omnadin et la Caséine, dans lesquels l'élément protéinique est associé à des corps chimiques particuliers, et enfin les substances obtenues à partir de bactéries mortes, telles que la Vaccineurin et le Pyrifer.

Le terme de «pyrogène» a été créé en 1875 par *Burdon-Sanderson* [12], à propos d'une substance provoquant la fièvre et ne contenant pas de bacilles vivants. Dès le début du siècle, le médecin administre de plus en plus les médicaments par voie intraveineuse, mais il observe alors très fréquemment l'apparition de réactions fébriles: c'est à cette époque qu'on introduit les termes de fièvre protéinique, de fièvre sérique, de fièvre saline, de fièvre au Salvarsan, et qu'on commence également à employer avec enthousiasme les vaccins bactériens, les protéines et le lait stérile, comme thérapeutique non spécifique et sans qu'on puisse rendre compte du mécanisme d'action. *Weichardt* [88], en 1920, admet cependant que les difficultés d'interprétation du mode d'action de cette thérapeutique, relèvent du fait que les produits sont mal définis chimiquement et difficilement dosables. Cet auteur remarque aussi que les faits observés ne peuvent être attribués à une action directe, mais, qu'après l'injection du produit doivent apparaître dans l'organisme des substances intermédiaires qui seraient responsables des effets secondaires.

Le mérite d'avoir montré que la fièvre déclenchée par l'injection de vaccins, d'eau soit disant distillée et de produits non purifiés, est dû à une étiologie commune, revient à *Seibert* [82]. Cet auteur, en effet, a mis en évidence qu'il existe une substance pyrogène d'origine

bactérienne, filtrable et thermostable, et qu'une solution de protéines, préparée de façon à éliminer toute contamination bactérienne, ne déclenche pas de réaction fébrile.

L'action exercée dans l'organisme, en particulier par le Pyrifer a été l'objet d'une étude approfondie par *Hoff* [46] qui a mis l'accent sur l'aspect neuro-végétatif de ces réactions. Ainsi, la température, les modifications de la leucocytose, de la glycémie, de la réserve alcaline, de la cholestérinémie, des électrolytes, survenant après l'injection intraveineuse de l'extrait bactérien pyrogène, sont étudiés dans leur ensemble. Ces variations correspondent aux processus de régulation neuro-végétative qu'on observe à l'occasion d'une maladie infectieuse fébrile et de courte durée. Habituellement ces affections, grâce aux mécanismes naturels de défense, évoluent spontanément vers la guérison. Le plus souvent la pyrétothérapie, c'est-à-dire la thérapeutique de stimulation non spécifique à l'aide de drogues pyrogènes, s'adressait surtout aux maladies qui, au cours de leur évolution, montraient une tendance à la chronicité par déficience des processus naturels de défense de l'organisme. Pendant de nombreuses années, on a eu recours à des stimulations non spécifiques, surtout pour lutter contre des maladies à évolution essentiellement chronique, telles que les arthroses, la sclérose en plaque, le tabès, l'asthme bronchique, etc.

Etudiant le rôle de l'immunité tissulaire, dans la fièvre typhoïde et la transmission de la maladie humaine aux animaux, *Reilly* et ses collaborateurs [78] montrent le rôle du système nerveux végétatif dans l'éclosion des lésions intestinales et dans l'immunité tissulaire. En poursuivant leurs recherches, les mêmes auteurs constatèrent que des lésions analogues à celles qui sont provoquées par l'endotoxine typhique (alors qu'elle est déposée en contact d'un nerf végétatif) peuvent être déclenchées par des agents extrêmement divers (alcaloïde, nicotine, sels de plomb, cobalt, arsénic ou bien pincement ou broyement d'un nerf, courants faradiques). En rejoignant ainsi les travaux précédents de *Hoff*, on apportait la preuve anatomique et histologique qu'il existe un type de réaction organique non spécifique, commun à des agents d'agression très variés et lié au système nerveux végétatif.

Ces phénomènes dits de *Reilly*, qui ont été aussi désignés par l'expression de «syndrome d'irritation», ont trouvé leur confirmation non seulement en pathologie expérimentale, mais aussi en pathologie humaine; ils fournissent l'explication de l'uniformité de la réaction

non spécifique par un mécanisme intermédiaire: l'irritation de filets nerveux végétatifs. A la suite d'une agression violente et de courte durée, les réponses de l'organisme vont de la simple vasodilatation avec exsudation et afflux leucocytaire à l'hémorragie et à la nécrose. Par des agressions plus faibles et répétées, les atteintes neuro-végétatives peuvent, soit directement, soit par l'intermédiaire de modifications humorales et hormonales, entraîner des processus de sclérose qui sont capables d'évoluer par leur propre compte, même après que la cause initiale a disparu. Ces réactions constituent un moyen de défense de l'organisme, mais n'ont pas de finalité, car souvent elles dépassent leur but.

Plus récemment *Selye* [83] a également étudié l'ensemble des réactions, des contre-réactions et le stade d'épuisement organique qui apparaît lorsque l'organisme est exposé à des stimulations non spécifiques. Il a appelé cet ensemble «le syndrome général d'adaptation» dans lequel le facteur hormonal joue le rôle essentiel. L'hypersécrétion cortico-surrénale représente d'abord un phénomène de défense favorable, correspondant à l'adaptation puis, par excès, un phénomène défavorable provoquant les maladies de l'adaptation. Il est bien difficile de vouloir insérer un tableau nosologique si bigarré tel que la tuberculose et dont les manifestations cliniques évoluent le plus souvent à bas bruit, dans le cadre bien défini des réactions d'alarme ou des maladies de l'adaptation (*Favez* [31]). Certes l'organisme dispose de moyens puissants pour maintenir en toutes circonstances l'homéostasie, c'est-à-dire l'équilibre de son milieu intérieur, et l'axe hypophyso-surrénalien doit être considéré comme un de ces moyens les plus sensibles.

Ainsi que *Decourt* [18] l'a justement fait remarquer, la conception de *Selye* est semblable à celle de l'école de *Reilly* dans son principe: l'apparition de troubles pathologiques sous l'effet d'une réaction de l'organisme qui dépasse son but. Mais, dit-il, elle en diffère notablement en ce que *Selye* considère que l'hypersécrétion cortico-surrénale est la cause des troubles, alors que l'école de *Reilly* fait entrer tout le système endocrinien dans le mécanisme pathogénique et montre que le système nerveux végétatif peut atteindre les organes même en dehors de tout facteur surrénalien.

A la lumière de ces récentes acquisitions dans le domaine des régulations hormonales et neuro-végétatives du processus inflammatoire, le traitement par des agents stimulants non spécifiques apparaît sous un jour nouveau et la possibilité de diriger ce traite-

ment à l'aide d'un médicament facilement dosable, de composition chimique stable et bien définie, acquière une importance toute particulière.

2. A propos de la spécificité de la lésion tuberculeuse

D'après les données théoriques que nous venons de résumer, une question vient immédiatement à l'esprit : quelle est la place de la tuberculose dans le cadre du syndrome d'irritation ? Il est évident q'une affection dite spécifique comme la tuberculose pourrait difficilement justifier sa place dans une théorie qui étudie la non spécificité des réactions organiques et qui essaie de réduire à un dénominateur commun des maladies très différentes. Et pourtant, il convient de rappeler tout d'abord qu'à ses débuts la tuberculose pulmonaire présente les caractères d'une maladie inflammatoire banale, c'est-à-dire d'une alvéolite (*Nicod* [70]). Cette première phase, qui fait suite à l'altération tissulaire, comprend une exsudation et une réaction leucocytaire ; cette dernière n'est guère spécifique ni durable, car bientôt apparaissent les éléments histio-monocytaires qui jouent le rôle de phagocytes et prennent l'aspect de cellules épithélioïdes. Cette transformation doit être considérée comme une forme particulière de défense de l'organisme et constitue un moment très important dans la morphogénèse de la maladie. En effet, d'une part ces cellules représentent l'élément structural essentiel du granulome tuberculeux et, d'autre part, avec leur apparition, les bacilles, qui jusque là continuaient à se multiplier, commencent à être détruits d'une façon beaucoup plus active.

Ces cellules histio-monocytaires, désignées aussi sous le nom de macrophages, sont mobilisées très précocement et se réunissent rapidement autour des leucocytes qui avaient en vain phagocyté les bacilles de *Koch*. Ces leucocytes sont à leur tour phagocytés par les macrophages avec les bacilles tuberculeux. On sait désormais qu'il y a une seule matrice où ces cellules histio-monocytaires prennent naissance : c'est le tissu mésenchymateux. Celui-ci se différencie en effet en plusieurs tissus au cours de l'embryogénèse, qui peuvent, en cas de nécessité, fournir d'innombrables cellules à l'organisme : des fibrocytes, des cellules réticulaires, des cellules des parois vasculaires, des monocytes sanguins, des cellules de *Küpfer* du foie et des cellules des sinusoïdes de la rate, etc. Elles peuvent être morphologiquement assez ressemblantes, mais elles ont surtout en commun une propriété importante : la phagocytose. Il s'agit donc d'un système

cellulaire réticulo-mono-histiocytaire ayant un rôle défensif de «réserve», comme *Metchnikoff* l'avait déjà souligné il y a 60 ans.

On a observé que la transformation des éléments réticulo-mono-histiocytaires en cellules épithélioïdes s'accompagne non seulement d'une phagocytose des bacilles tuberculeux, mais également de leur destruction. Les travaux de *Lurie* [58, 59, 60] «in vivo», ont montré que la résistance acquise est primitivement une fonction cellulaire, alors que, chez l'animal immunisé du moins, les substances humorales, comme les anticorps par exemple, ne font qu'améliorer le rendement phagocytaire des cellules épithélioïdes. Cette fonction cellulaire s'exprime essentiellement dans une augmentation de la capacité des phagocytes réticulo-mono-histiocytaires de détruire les bacilles tuberculeux. Ainsi chez les animaux immunisés, une réinfection bacillaire minime est immédiatement rendue inoffensive «in situ» par une destruction complète des bacilles de la part des phagocytes réticulo-mono-histiocytaires, qui dans certains cas ne prennent même pas un aspect épithélioïde. Dans l'immunité, cette fonction cellulaire s'exprime aussi par une plus grande mobilité des phagocytes réticulo-mono-histiocytaires. Ainsi ces propriétés acquises des phagocytes et l'action immobilisatrice exercée par les substances humorales confèrent à l'organisme immunisé de puissants moyens de défense contre la réinfection bacillaire.

A partir des cellules épithélioïdes, soit par confluence, soit par augmentation amitotique des noyaux, prennent naissance les cellules géantes de *Langhans*, qui constituent aussi un des éléments caractéristiques du granulome tuberculeux.

Les recherches sur la composition chimique et sur l'action pathogène des différentes fractions isolées à partir du bacille tuberculeux ont permis de comprendre, dans une certaine mesure, le mécanisme de la transformation des macrophages réticulo-mono-histiocytaires en cellules épithélioïdes et géantes. Les substances lipidiques et en particulier les A-phosphatides de *Anderson*, isolées du bacille de Koch, déclenchent expérimentalement d'énormes proliférations épithélioïdes et giganto-cellulaires. Les cires donnent lieu à de très volumineuses cellules géantes. Parmi les acides gras, on a isolé un acide phtioïque, substance très active que l'on a retrouvé jusqu'ici uniquement dans le bacille de Koch et qui est le seul à provoquer la formation de cellules épithélioïdes et géantes, ainsi que leur groupement en follicules. Quant aux conditions qui déterminent l'apparition de cellules géantes, l'on admet aussi qu'elles

soient en relation avec la présence de tissu caséifié, comme s'il s'agissait d'une réaction à corps étranger.

Le tableau du granulome tuberculeux ne serait guère complet si l'on ne mentionnait pas la caséification, cette nécrose tissulaire si propre à la tuberculose et dont l'apparition n'a pas encore reçu aujourd'hui une explication satisfaisante. Certes, il semble (*Canetti* [13, 14]) que deux conditions soient nécessaires pour expliquer la pathogénie de la caséification: il faut, d'une part une sensibilisation préalable des tissus, et d'autre part, la présence soit de bacilles, soit de substances protidiques issues du métabolisme bacillaire. Cette hypersensibilité ou allergie tuberculeuse, qui peut être extériorisée par les réactions à la tuberculine, est un fait connu. Elle est nécessaire à l'apparition d'une caséification, car l'injection même de très fortes doses de bacilles à un animal non tuberculeux, donc non allergique, ne produit jamais d'emblée la caséification; celle-ci n'apparaît qu'après un certain temps de latence. En revanche, l'injection de bacilles à un animal déjà allergique déclenche de la caséification presque d'emblée.

Si le degré d'hypersensibilité locale est un facteur important, la charge bacillaire ne l'est pas moins, ainsi que la rapidité et le degré de multiplication des germes. Ces deux facteurs associés expliquent d'une part la précession du stade caséeux sur le stade folliculaire dans le poumon, où les conditions de viabilité sont particulièrement favorables pour le bacille de Koch, et d'autre part l'étendue plus ou moins grande des lésions pulmonaires et leur polymorphisme. Le polymorphisme provient en effet en grande partie de la réactivité locale: foyers nodulaires ou pneumoniques évoluant soit à bas bruit de proche en proche avec des lésions circonscrites ou mutilantes, soit soudainement avec des foyers exsudatifs et étendus. Dès que la caséification apparaît, la propagation canaliculaire et bronchogène entre en jeu en conférant ainsi à la maladie tuberculeuse sa morphologie protéiforme.

Pour compléter le tableau du granulome tuberculeux, il faut enfin signaler l'infiltration plasmo-lymphocytaire qui survient à sa périphérie. L'apparition de plasmo-lymphocytes est un phénomène commun au processus inflammatoire à évolution chronique: il s'agirait d'une phase d'adaptation liée probablement à la formation d'anticorps (*Ehrich* [24]).

Nous nous sommes bornés à rappeler les traits principaux de l'hystogénèse des follicules tuberculeux et nous avons constaté

que cette formation est influencée d'une façon très importante par la présence ou la libération de produits chimiques particuliers au bacille de Koch et aussi par des phénomènes immuno-biologiques. Il semble en outre que la structure chimique du matériel à résorber joue un rôle important. Ce matériel manifeste son efficacité pendant sa résorption: ainsi, selon la composition chimique de la substance à résorber peuvent apparaître des granulomes qui souvent sont difficilement différenciables des follicules tuberculeux. *Letterer* [56] a exprimé l'opinion que la présence de cellules géantes et épithélioïdes n'est rien d'autre que «das Signum, dass verdaubares Fremdmaterial vom Gewebe verarbeitet wurde oder eben wird».

Les expériences de *Saenz* [81] avec du BCG apathogène ou tué, enrobé d'huile de vaseline et injecté par voie intra-testiculaire, ont montré d'importantes lésions pulmonaires avec formation de granulomes qui ne se différencient pas du follicule tuberculeux habituel, avec parfois même de la caséification. *Roulet* [79] a obtenu des résultats analogues avec des saprophytes acido-résistants. L'activité pathogène du bacille de Koch et les lésions qui en résultent sont donc plutôt en relation avec l'édifice bacillaire et à ses propriétés chimiques et physico-chimiques qu'à ses propriétés biologiques. Si l'on tient compte que tout produit étranger à l'organisme peut déclencher la formation de granulomes qualifiés de tuberculoïdes, on peut se demander si ces granulomes constituent vraiment un trait spécifique de la tuberculose, et on pourrait même dire avec *Nicod* [70] «qu'ils ne représentent qu'une sorte d'accidents évolutifs dans le processus inflammatoire».

Nous avons jusqu'ici essayé de mettre en évidence quelques aspects essentiels de la lésion élémentaire de la tuberculose en associant aux notions morphologiques classiques quelques connaissances biologiques. Il nous est impossible de poursuivre la description de toutes les modalités évolutives qui amènent à la guérison: celle-ci peut survenir à n'importe quel stade de la maladie, mais une fois que la lésion caséeuse est constituée, elle ne pourra être remplacée que par une cicatrice fibreuse, éventuellement calcifiée.

Selon la nature et les propriétés d'un agent d'agression, l'aspect clinique des maladies peut être très variable, mais les éléments histo-pathologiques qui en résultent sont le plus souvent du même type: vasodilatation, exsudation, nécrose, sclérose, etc. Ainsi le bacille de Koch déclenche dans l'organisme une réaction inflammatoire dont, comme nous venons de le voir, seule la caséification

lui confère son originalité, mais à cette exception près, le déroulement histo-pathologique emprunte les mêmes éléments des autres maladies infectieuses et c'est en raison des lésions non spécifiques que dépendent en grande partie les aspects anatomiques habituels des lésions tuberculeuses.

Dans le cadre plus restreint d'une même maladie infectieuse, le tableau clinique est rarement identique, au contraire, il est le plus souvent variable d'un individu à l'autre. Ceci est d'autant plus vrai en tuberculose, que le parasitisme du bacille de Koch est fréquemment bien toléré par l'organisme et conditionne l'évolution caractéristique faite d'une succession de récidives et de stabilisations. Chaque épisode pris isolément se déroule selon les mêmes modalités inflammatoires, qu'il s'agisse d'un accident aigu ou subaigu. La réactivité tissulaire et humorale, en revanche, se modifie et va influencer d'une façon déterminante le comportement de l'hôte vis-à-vis du même agent pathogène: et l'on sait, en effet, que si parfois dans l'organisme le bacille n'arrive pas à manifester son pouvoir pathogène, cela ne tient pas à lui-même seulement, mais avant tout aux mécanismes immunitaires qui entrent en jeu.

En d'autres occasions, la réaction de l'organisme à l'atteinte bacillaire est disproportionnée et tumultueuse: cette fois-ci c'est l'aptitude réactionnelle de l'individu qui varie, par l'intermédiaire soit de la régulation neuro-végétative, soit par l'effet hormonal (cortisone endogène ?), soit en outre par la réactivité tissulaire de nature allergique qui est une caractéristique individuelle de l'hôte. Ainsi, dans l'étude clinique des maladies infectieuses et notamment dans la tuberculose, nous avons toujours à faire à un «particularisme constitutionnel» (*Naegeli* [72]) ou à un terrain déterminé qui peut être variable d'un individu à l'autre, parfois d'un endroit à l'autre du même organe, et qui peut également se modifier chez le même individu au cours de la vie et sous l'effet de facteurs occasionnels.

A la lumière de ces considérations, on peut certes mieux comprendre la variabilité individuelle du tableau clinique de la tuberculose et la nécessité «d'adapter la thérapeutique à la mesure du phénomène pathologique» (*Favez* [30]).

3. Le traitement non spécifique en tuberculose pulmonaire. Hypothèse de travail

L'impuissance thérapeutique à laquelle le médecin a été contraint jusqu'à l'ère waksmanienne dans le domaine de la tuber-

culose, justifie les nombreux essais de traitement non spécifique dont a été l'objet cette affection. Par l'application de moyens de stimulation, on espérait surtout diminuer le cours particulièrement long de la maladie. Ainsi, on a vu préconiser avec des succès éphémères du sérum, du liquide d'exsudat, des deuteroalbumoses, du lait stérilisé, etc. Particulièrement retentissante a été l'introduction de la tuberculinothérapie qui jouit encore aujourd'hui d'un certain crédit. Cependant, il faut avouer que le seul élément non spécifique qui garde encore actuellement toute son importance c'est la cure stricte de repos.

Maurer [63], dans une intéressante monographie, publiée en 1926, et dans laquelle il fait état de ses expériences avec un produit particulier, le Lipatren, admet que la thérapeutique de stimulation non spécifique doit s'adresser surtout aux malades atteints de phtisie dont l'état général reste relativement bon en dépit des lésions pulmonaires. Cet auteur a su reconnaître que la maladie dans sa phase aiguë, fébrile et exsudative, constitue une contre-indication à la thérapeutique non spécifique. En effet, observe-t-il, dans ces cas, la stimulation pathologique exercée par l'affection elle-même a déjà atteint son plus haut degré et un organisme ainsi affaibli ne saurait tolérer une stimulation artificielle supplémentaire.

Il est indiscutable que la médecine possède actuellement avec la thérapeutique spécifique une arme très efficace et dont l'emploi s'est désormais généralisé. Ces moyens puissants et en particulier les antibiotiques et chimiothérapiques enrichissent quotidiennement notre arsenal médicamenteux et ont laissé loin derrière eux les produits non spécifiques.

Cependant, l'emploi parfois indiscriminé et massif de chimio-antibiotiques n'est pas sans danger pour l'organisme qui le subit et au cours de ces dernières années, nous avons assisté à l'apparition d'une nouvelle pathologie, neurologique, hépato-digestive et pulmonaire surtout, dont les dangers sont d'autant plus grands qu'ils sont méconnus et dont les chimio-antibiotiques sont responsables.

L'action bactériostatique ou bactéricide de ces nouveaux médicaments antituberculeux (streptomycine, Rimifon et PAS, pour ne citer que les plus importants) nous est actuellement mieux connue à la lumière des expériences de ces dernières années. Ces médicaments déploient leur action particulièrement dans les formes aiguës, d'apparition récente et à prédominance exsudative (par

exemple dans la miliaire, dans la méningite et, en particulier dans les disséminations aiguës). Ces effets thérapeutiques, en réalité, ne sont «que la confirmation d'une observation déjà ancienne et l'on sait depuis toujours que les foyers bacillaires récents régressent relativement facilement, quel que soit le traitement utilisé» (*Michetti* [67]).

En dépit des succès indiscutables et considérables obtenus dans le domaine de la tuberculose, les rechutes sont encore fréquentes (un tiers environ des cas traités selon l'expérience sanatoriale). D'autre part, il faut admettre que la posologie quotidienne et la durée du traitement n'ont pas encore trouvé l'unanimité du corps médical (*Gilbert* [41]). L'expérience clinique nous apprend quotidiennement que dans les formes subévolutives ou à évolution chronique et dans lesquelles, radiologiquement du moins, il existe d'une façon prépondérante des remaniements tissulaires correspondant déjà à une sclérose pulmonaire, l'action des bactériostatiques est trop souvent inefficace ou pour le moins décevante.

Il en est de même fréquemment au cours d'un traitement d'une tuberculose pulmonaire qui à ses débuts était essentiellement exsudative ou relativement récente et qui, après quelques mois de traitement antibacillaire, présente une stagnation radiologique, les lésions se fixant à un stade d'involution incomplète. Tout se passe comme s'il s'établissait une autonomie évolutive (*Canetti* [13]) de la lésion et ceci indépendemment de l'administration des antibiotiques.

Il y a tout lieu de croire que dans ces cas il s'agit d'un équilibre qui s'installe entre les germes et l'organisme plutôt qu'une résistance de ces germes vis-à-vis des antibiotiques. Cette notion de résistance bactériologique nous paraît à l'heure actuelle encore trop imprécise et abusivement étendue, car elle est mesurée ou décelée in vitro dans des conditions artificielles qui éliminent le facteur tissulaire, élément essentiel pour apprécier le comportement du bacille là où il lui faut vivre. L'activité et la multiplication du bacille de Koch sont étroitement liées aux conditions locales et générales particulières du milieu dans lequel le bacille se trouve. Il n'est certes pas dans nos intentions d'entrer dans les détails du problème complexe et passionnant que la résistance bacillaire a soulevé et soulève encore, car on risquerait de s'éloigner du sujet qui nous occupe. Cependant, il est intéressant de souligner que, à part quelques rares cas, le plus souvent l'apparition de la résistance des bacilles de Koch aux divers antibiotiques ne coïncide pas cliniquement avec l'arrêt des effets

favorables du traitement. Les succès obtenus avec les traitements de longue durée suffiraient pour le prouver aisément. D'autre part, avec le feu croisé des associations de médicaments antibacillaires, nous sommes certainement en mesure d'éloigner l'échéance de l'apparition de cette résistance au delà des délais habituels dans lesquels nous constatons radiologiquement l'apparition d'une inertie lésionnelle. Celle-ci survient en général assez précocement, après quelques mois de traitement déjà (3 à 6 mois).

Nous estimons, en revanche, que la connaissance de la succession des différentes phases de la maladie dans sa marche vers la guérison et notamment le passage de la phase de résorption de la réaction périfocale à celle de réparation et la connaissance surtout des mécanismes intimes immunobiologiques et anatomiques qui sont liés à ces différentes phases, peut certainement mieux nous éclairer sur les raisons de l'apparition de l'inertie lésionnelle. La connivence du germe et de l'organisme est très particulière à la tuberculose et le fait que l'organisme s'adapte trompeusement à ses défaites successives entraîne une fixation regrettable des lésions qui, le plus souvent, à ce stade, échappent aux possibilités thérapeutiques spécifiques. Il paraît ainsi nécessaire d'aider l'organisme à rompre cet équilibre par l'introduction, à côté des antibacillaires, de médicaments capables de mobiliser les forces naturelles de l'organisme. Cette nécessité a été reconnue récemment encore par des milieux officiels tels que la «Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose», par *D'Arcy Heart* [17], etc.

De nombreux travaux expérimentaux et cliniques d'autre part ont déjà été entrepris dans cette direction. Nous citerons, par exemple, les applications cliniques de iodure de potassium faites par *Cardis* et collaborateurs [15], celles de *Nouvion* et collaborateurs [73, 74], avec l'antigène méthylique de *Lenègre* et *Bouquet* et celles de *Toenniessen* [85] avec de la Tébéprotine et un phosphatide de l'acide phthionique, les recherches expérimentales entreprisent par *Solotorovsky* et collaborateurs [84] avec l'éthyl de mercaptane, par *Dubos* et collaborateurs [23] avec des extraits de méthanol et, par *Cornforth* et collaborateurs [16], *Mackaness* [62], *Solotorovsky et Gregory* [84], avec le Triton, un éther de polyoxyéthylène, par *Aleksandrowicz* [1], avec du dichlore-diethyl-méthylamine.

La découverte par *Westphal* et collaborateurs [89, 90, 91] d'une substance pyrogène d'origine bactérienne, hautement purifiée et facilement dosable, extraite d'Escherichia Coli, nous a amenés à

étudier les effets cliniques de la stimulation non spécifique dans les formes de la tuberculose pulmonaire, où une stagnation radiologique apparaît au cours du traitement. Le produit que nous avons utilisé est la préparation Sä 1083/II purifiée et acétylée des Laboratoires Wander[1].

Les essais préliminaires chez l'homme et chez l'animal ont montré qu'on peut doser le produit d'une façon nuancée en l'adaptant aux réactions individuelles et que les effets qu'il déploie évoluent d'une manière relativement constante et uniforme. Les résultats des recherches cliniques entreprises à la Clinique Sylvana constituent l'objet de ce travail.

II. CARACTÉRISTIQUES DES EFFETS BIOLOGIQUES DES LIPOPOLYSACCHARIDES (LPS) D'ORIGINE BACTÉRIENNE ET EN PARTICULIER DE LA PRÉPARATION Sä 1083/II

Résultats de quelques travaux préliminaires

1. Introduction

Les bactéries par leur métabolisme sont en mesure d'éliminer plusieurs substances qui déclenchent ou entretiennent le phénomène inflammatoire lorsqu'elles sont déversées dans le milieu ambiant. Il s'agit notamment de protéases, de nucléases, de carbohydrases qui sont déjà en grande partie connues, du moins en ce qui concerne leur mécanisme d'action. Il existe également des coagulases, des exotoxines et des produits pyrogènes qui sont issus du métabolisme bactérien, mais qui sont encore peu étudiés. Parmi les produits pyrogènes d'origine bactérienne, les plus efficaces sont des endotoxines qui appartiennent aux bacilles gram négatifs et en particulier aux colibacilles. *Zahn et Hutner* [94] admettent que ces substances pyrogènes sont liées à l'antigène somatique des bactéries gram négatives. *Westphal* et coll. [90] ont trouvé que ces substances sont des lipopolysaccharides (LPS). Le pyrogène utilisé dans nos expériences, la substance d'essai Sä 1083/II, est un LPS acétylé et rigoureusement purifié (exempt de protéines et d'acide nucléique), extrait de E. Coli, dont les effets biologiques ont été étudiés par

[1] Nous exprimons nos remerciements à la maison Wander S.A., Berne, qui a mis gracieusement à notre disposition ce produit.

Westphal et coll. [89, 90, 91]: les animaux aussi bien que les hommes réagissent à une injection intraveineuse par une réaction fébrile uniforme qui, par exemple chez l'homme, commence après un temps de latence de 1 à 2 heures et cesse 4 à 6 heures plus tard. L'injection modifie temporairement la formule sanguine, produisant une granulocytose ainsi qu'une éosinopénie et une lymphopénie, lesquelles, selon la dose, peuvent être précédées d'une brève chute des granulocytes [52, 91]. Ces modifications sont identiques aux variations de la formule sanguine observées par *Hoff* lors de l'«inversion végétative totale» et par *Selye* lors du syndrome général d'adaptation [18, 46, 97]. Il se produit en même temps un accroissement du pouvoir phagocytaire des leucocytes [9, 25, 38]. Le processus proprement dit de la coagulation n'est guère accéléré par les pyrogènes, en revanche, il se produit une nette activation de la dégradation enzymatique de la fibrine, c'est-à-dire de la fibrinolyse (*Meneghini* [64, 65]; *Eichenberger* [26, 27]; *Jaeger* [50]). Cette activation peut être si intense que les caillots dans le sérum homologue sont reliquéfiés en moins de 30 minutes. Les pyrogènes augmentent la régénération nerveuse [4, 42, 92, 93] et stimulent l'activité du système réticulo-endothélial (*Boehme* [11]; *Benacerraf* [5]); leur influence sur le comportement de la properdine (*Pillemer* [75, 76, 77]) n'a pas encore été complètement élucidée [49, 55, 80]. D'après un travail récent de *Vulliémoz* [87] cependant, il n'y a pas de rapport entre le taux de properdine et l'étendue de l'infiltration ou des destructions tissulaires chez le phtisique.

Bien que la fraction polysaccharidique des LPS soit responsable de l'effet antigénique spécifique des germes, les LPS ne sont des antigènes que faiblement actifs. Chez l'animal, la formation d'anticorps a été établie; chez l'homme, elle a aussi été décrite [25], mais elle est encore contestée. En tout cas, des manifestations de sensibilisation n'ont jamais été observées au cours de nombreuses séries d'injections [25]. Les injections de pyrogènes produisent souvent chez l'homme et chez l'animal une activation du système antéhypophyso-corticosurrénal, que l'on peut mettre en évidence par diverses méthodes [28, 51, 52, 91]. Ces observations ont étayé l'hypothèse que la plupart des réactions pyrogènes seraient attribuables à une stimulation du système antéhypophyso-corticosurrénal (AH–CS). Cependant, d'après les conceptions actuelles, on n'accorde plus à l'hormone CS un rôle déclenchant de la réaction de stress, mais seulement conditionnant [29, 45, 47, 48]. Par conséquent l'activa-

tion du système AH–CS n'est pas la cause des réactions de stress, mais la conséquence du besoin accru de corticostéroïdes, consécutif aux réactions de stress; ce mode d'action s'applique probablement aussi à l'activation du système AH–CS, déterminée par les pyrogènes, ainsi qu'aux réactions pyrogènes [43, 57, 25]. Lors d'injections répétées de pyrogènes, on observe chez l'homme et chez l'animal une accoutumance, qui peut se traduire par une atténuation des réactions et dépend de nombreux facteurs, comme la pureté du produit, le nombre des injections, la dose, etc. Elle n'est pas un phénomène d'immunisation spécifique et n'évolue pas en parallèle avec la formation éventuelle d'anticorps spécifiques [2, 25].

Nos connaissances sur le mécanisme d'action des pyrogènes sont encore très restreintes, car le sort dans l'organisme de doses si minimes (des γ ou fractions de γ) ne peut être étudié directement ni par des méthodes chimiques ni physiques. Or, le tableau varié de leurs réactions peut difficilement, pour le moment, être rattaché à un dénominateur commun. Rappelons à ce sujet la théorie de *Menkin* [66] sur la régulation biochimique de l'inflammation, d'après laquelle la cellule fonctionne comme réceptrice de l'irritation primitive et comme productrice d'une série d'hormones cellulaires ou de ferments d'action spécifique, qui sont responsables des processus inflammatoires. Grâce à leurs propriétés physico-chimiques particulières, les LPS bactériens présentent une affinité cellulaire spéciale et le déclenchement des réactions pyrogènes pourrait être considéré comme un cas particulier du mécanisme de l'inflammation selon *Menkin*, où surtout les leucocytes entrent en considération comme substrat. *Delaunay et Lebrun* [19, 20, 21] concluent, d'après la faible activité des pyrogènes in vitro, que ceux-ci ne sont pas des poisons cellulaires; l'extraordinaire activité in vivo des pyrogènes est manifestement attribuable à leurs propriétés physico-chimiques, spécialement aptes à déclencher des réactions cellulaires.

Dans la théorie de l'inflammation selon *Ungar* [86], ce n'est plus, comme dans celle de *Menkin*, exclusivement la cellule qui se trouve au centre du mécanisme réactionnel, mais le système enzymatique de la fibrinolyse – fait qui prend alors, en corrélation avec l'activation de la fibrinolyse par les LPS bactériens, une importance particulière. D'après *Ungar*, le traumatisme cellulaire (dans notre cas, l'occupation de cellules, éventuellement les leucocytes, par des pyrogènes) est suivi de la libération d'une kinase qui, probablement par d'autres échelons intermédiaires [69], active la

profibrinolysine en fibrinolysine, dont l'action protéolytique est bien connue. On trouve, comme produits intermédiaires ou terminaux de la protéolyse, des amines et des polypeptides biologiquement actifs, qui correspondent peut-être aux substances inflammatoires de *Menkin*. A la lumière de l'hypothèse d'*Ungar*, l'activation de la fibrinolyse par les LPS bactériens, observée par *Meneghini* et *Eichenberger*, ne doit pas être considérée seulement comme un symptôme, mais comme un chaînon important dans la succession des réactions pyrogènes et éventuellement dans le mécanisme de l'inflammation en général.

Au cours de nos recherches sur l'effet des injections de LPS dans la tuberculose, l'occasion nous a été offerte d'étudier de plus près chez l'homme quelques-unes des réactions déjà signalées plus haut – surtout pendant une application prolongée des LPS, s'étendant sur plusieurs mois.

2. Toxicité

Pour nous assurer de la non-toxicité du médicament vis-à-vis de la cellule hépatique pendant un traitement prolongé, nous avons entre autres entrepris un contrôle de la fonction hépatique chez 13 malades recevant quotidiennement des LPS en injections intraveineuses. Nous avons utilisé une batterie de tests comprenant: la réaction au thymol, le dosage du taux de prothrombine et des phosphatases alcalines, de la bilirubine directe et indirecte, l'élimination de la bromo-sulfo-phtaléine (B.S.P.), dosée 45 minutes après son injection intraveineuse, ainsi qu'une surcharge à la galactose. Ces examens ont été pratiqués au début et après 2 ou 3 mois de traitement, chez 4 des 13 malades, après 2 et 4 mois de traitement. Aucune aggravation n'est survenue au cours du traitement et en particulier il n'est apparu aucun test pathologique, bien que les patients recevaient simultanément des médicaments antibacillaires associés à des doses quotidiennes assez élevées (1 g. de streptomycine, 500 mg. de Rimifon, 1 perfusion courte de PAS, soit 18,5 g. de PAS sodique dilué dans 500 cm^3 d'une solution aqueuse apyrogène).

En résumé, nous pouvons admettre que l'application, même prolongée de LPS, n'exerce pas une activité hépato-toxique chez l'homme. Cette constatation a été d'ailleurs confirmée par l'observation clinique, aucun trouble hépatique n'étant survenu pendant la durée du traitement ou par la suite.

3. Le pouvoir pyrogène

Chez l'homme, le seuil pyrogène de la préparation Sä 1083/II, administrée par voie intraveineuse, se situe entre 20 et 50 γ. Une dose unique de 100 γ déclenche généralement une fièvre élevée à 38–39° C, surtout lorsqu'il s'agit d'une première injection. L'expérience clinique nous a montré que la réponse thermique est assez différente d'un individu à l'autre pour la même dose, alors que les courbes de température sont assez uniformes chez le même individu et la réponse reste constante lorsqu'on poursuit l'administration de la drogue pendant une période de deux à quatre mois.

4. L'effet antigénique

En dépit de nombreuses injections répétées que nous avons pratiquées à nos malades, nous n'avons jamais observé de phénomènes de sensibilisation. D'autre part, les dosages d'anticorps[1] à l'aide de réactions d'agglutination pratiqués avec la sérum de 32 de nos patients recevant quotidiennement des lipopolysaccharides n'ont pas montré une augmentation significative du taux des anticorps spécifiques, même après 2 mois de traitement ininterrompu.

5. La formation d'anticorps tuberculeux

Chez un groupe de 13 malades tuberculeux (groupe I), soumis à un traitement antibacillaire associé et recevant en même temps des injections quotidiennes de la préparation Sä 1083/II, nous avons pratiqué le test d'hémoagglutination de *Middlebrook-Dubos* à des intervalles différents, c'est-à-dire au début, un mois, deux mois ou trois mois plus tard. Cette même réaction, et aux mêmes intervalles, fut également répétée chez un groupe témoin de 13 malades (groupe II), atteints d'une tuberculose pulmonaire évolutive et ne recevant qu'une thérapeutique antibacillaire spécifique.

Rappelons que la réaction d'hémoagglutination à laquelle nous avons eu recours, décrite par *Middlebrook-Dubos* en 1948 [68], s'est révélée spécifique, car elle est en général négative chez les non tuberculeux dans le 70–90% des cas. Elle est d'autre part assez sensible chez le tuberculeux, dont le 60–90% des cas présente une réaction positive (*Gernex-Rieux et Tacquet* [39]). Elle permet de doser les anticorps antituberculeux à l'aide d'un antigène tuberculopolysacchari-

[1] Nous tenons à remercier M^lle^ le D^r^ *Schmidt*, des Laboratoires Wander à Berne, qui a bien voulu effectuer ces dosages.

dique et la sensibilité de la réaction est d'autant plus grande que l'antigène employé présente un taux plus élevé de polysaccharides.

Les résultats que nous avons obtenus sont résumés dans le tableau I et les chiffres indiqués correspondent à la dernière dilution où l'on observe une hémoagglutination positive. L'appréciation doit tenir compte des variations qui apparaissent seulement à partir du chiffre 4, c'est-à-dire à partir d'une dilution de 1/16. On peut voir que la comparaison des taux des anticorps entre les deux groupes ne met pas en évidence de modification significative au cours du traitement. Il est donc évident que les lipopolysaccharides n'entraînent pas d'augmentation significative du titre des anticorps circulants chez les tuberculeux recevant en même temps des antibacillaires. On peut encore ajouter, dans le cas particulier, que le titre des anticorps semble absolument indépendant de la thérapeutique antibacillaire d'une part et de l'administration de LPS d'autre part.

Tableau I. Réaction de *Dubos-Middlebrook.* Résumé des résultats obtenus chez 2 groupes de 13 malades. Groupe I: malades recevant les LPS. Groupe II: malades témoins.

Groupe I					Groupe II				
Malades	à l'entrée	après 1 mois	après 2 mois	après 3 mois	Malades	à l'entrée	après 1 mois	après 2 mois	après 3 mois
1. Mi. A.	5	6	2	2	Kn. F.	2	2	1	1
2. Ja. J.-P.	2	2	0	1	Ra. P.	2	2	0	–
3. Jo. J.	1	1	2	–	Me. J.	5	2	1	2
4. Ma. H.	1	1	2	2	St. P.	2	2	2	1
5. De. J.	3	1	1	–	Cl. D.	2	2	6	5
6. Ch. A.	2	6	2	1	Cl. L.	7	6	2	2
7. Bu. L.	6	5	2	3	Be. L.	4	1	5	2
8. Ro. H.	1	2	1	–	Fi. L.	2	5	6	6
9. De. O.	7	7	5	5	Be. Q.	1	1	5	3
10. Du. A.	1	2	6	–	Mo. A.	2	1	2	3
11. Pe. C.	2	2	1	2	Ro. A.	1	1	2	–
12. Cu. G.	2	4	4	3	Fi. R.	5	5	7	6
13. De. A.	6	5	6	–	Be. G.	1	1	2	3

6. L'effet stimulateur sur la fonction cortico-surrénale

Nous avons procédé à un contrôle clinique chez 12 patients tuberculeux, en pratiquant au cours de 3 périodes successives les examens suivants: numération des éosinophiles circulants (à 8 et

12 h.), dosage des protéines dans l'exsudat cantharidien, dosage des 11-oxy- et des 17-céto-stéroïdes dans les urines de 24 heures, l'épreuve de *Mahaut* (dispersion de l'hémoglobine après adjonction de hyaluronidase). Pendant la première période (jours de 1 à 14), les malades ne reçoivent aucun médicament (établissement des valeurs individuelles de contrôle); pendant la deuxième période (jours de 15 à 24), on administre des LPS par voie intraveineuse à la dose quotidienne de 150 γ. Pendant la troisième période (jours de 25 à 33), on administre chez 6 malades 50 γ de LPS par jour et chez les 6 autres 50 γ par jour, associés à de la streptomycine (2 g. par semaine) et à du PAS per os (12 g. par jour).

L'analyse des résultats a montré que dans aucune des trois périodes d'observation il n'existe des signes évidents d'une activation hypophyse-surrénalienne. On peut donc admettre qu'aux doses employées et du moins chez les tuberculeux, les LPS n'exercent pas de stimulation appréciable de la fonction cortico-surrénalienne (*Favez* [32]).

L'expérience clinique, d'autre part, à l'encontre par exemple d'une administration prolongée de perfusions courtes de PAS, qui provoque une excitation durable du système hypophyso-surrénalien pendant la période de traitement (*Favez* [32, 35]), n'a jamais permis de constater que l'administration de LPS accélère la résorption de l'exsudation des lésions d'aspect pneumonique.

7. *Les effets hématologiques*

Pour des raisons d'ordre pratique, nous avons fait les contrôles de la formule sanguine chez tous les malades à des intervalles réguliers, c'est-à-dire avant, 1½ h. et 4 h. après l'injection des LPS. Ces contrôles ont eu lieu après 15 jours, 1 mois, 2 mois, voire après 3 mois de traitement ininterrompu[1]. En administrant quotidiennement des LPS à un groupe de 22 malades pendant 60 jours et à un groupe de 11 malades pendant 90 jours, nous avons pu constater que les réactions hématologiques (leucocytose, lymphopénie) restent constantes dans le temps (fig. 1).

En ce qui concerne les formes leucocytaires jeunes non segmentées, leur élévation reste constante et uniforme jusqu'au 3e mois, tandis qu'à cette époque la courbe s'aplatit (fig. 2). L'absence de formes leucocytaires jeunes à la périphérie pourrait faire penser qu'à

[1] A Mme *M. Aguet-Rudin*, pour sa collaboration technique, j'exprime ma plus vive gratitude.

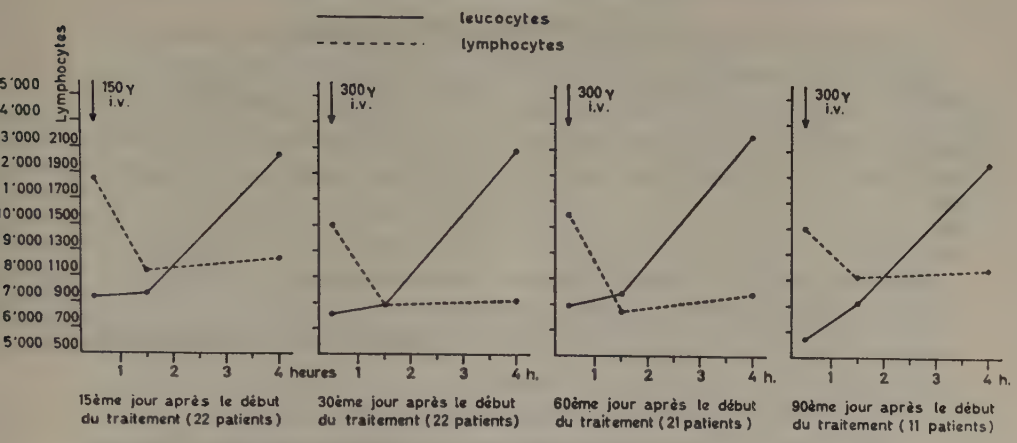


Fig. 1

la longue il s'établit un phénomène particulier d'accoutumance aux stimulations successives exercées par les injections quotidiennes de LPS. Il se peut également que cette réaction leucocytaire particulière corresponde à une «fatigue» ou à une «paresse» de la moelle osseuse, mais nous ne pensons pas qu'il s'agisse d'un véritable épuisement de cet organe, car la leucocytose reste toujours très élevée. D'autre part, chez deux patients, nous avons poursuivi l'administration de LPS pendant 4 mois et les contrôles de la formule sanguine ont montré la persistance d'une leucocytose qui, 4 h. après l'injection intraveineuse, atteignait respectivement 10900 et 14700 (soit une augmentation du 75% et du 194% des valeurs initiales).

Chez le même groupe de 22 malades, nous avons également contrôlé aux mêmes intervalles le taux d'hémoglobine et les globules rouges. D'après ces examens, et malgré l'administration quotidienne et prolongée de la drogue, nous n'avons pas constaté l'apparition d'un tableau anémique. Les variations minimes, en plus ou en moins, que nous avons observées s'inscrivent encore dans les limites des fluctuations habituelles.

8. L'activation de la fibrinolyse

Chez nos malades, atteints de tuberculose pulmonaire, soumis à un traitement antibacillaire et recevant conjointement des LPS, nous avons également contrôlé l'apparition de la fibrinolyse avec le thrombélastographe de *Hartert* [49]. Nous avons pratiqué les contrôles chez plusieurs malades et à des moments différents, à savoir avant le traitement, quand la dose de LPS atteignait 150 à

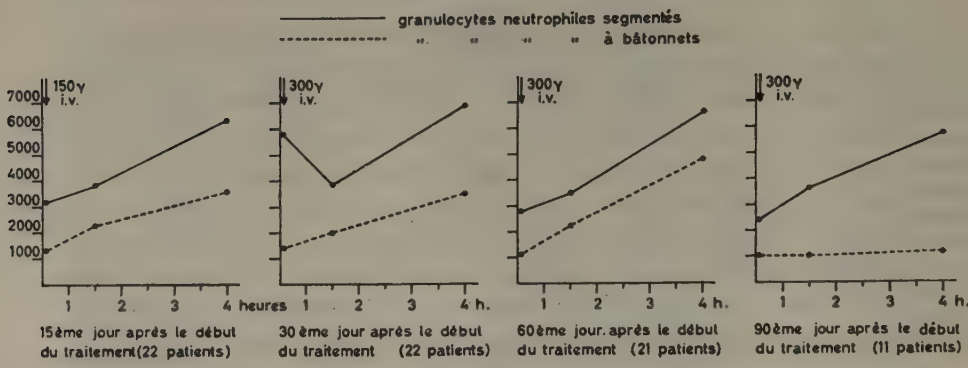


Fig. 2

300 γ, ensuite 2 mois, éventuellement 3 mois après le début du traitement. D'après notre expérience, ce phénomène ne se renouvelle pas constamment dans le temps. Ainsi, chez certains malades nous avons vu une fibrinolyse seulement après 1 ou 3 mois de traitement, ou bien, chez d'autres malades, uniquement à 150 ou à 300 γ. Certes, les contrôles que nous avons effectués chez nos patients ont eu lieu toutes les 1½ h. après l'injection intraveineuse de LPS, c'est-à-dire à un intervalle préalablement et arbitrairement fixé; ce choix se justifiait d'après les expériences préliminaires, car cet intervalle correspondait au moment où la fibrinolyse apparassait avec le plus de fréquence et avec un maximum d'intensité. Pour cette raison, nous avons été contraints de choisir, pour un travail en série, un horaire fixe qui nous assurait les plus grandes possibilités. En agissant de la sorte, on courait cependant le risque de ne pas enregistrer le phénomène fibrinolytique d'une façon constante, parce que la prise de sang avait lieu trop précocement ou trop tardivement par rapport à l'apparition de la fibrinolyse, qui n'est qu'un phénomène transitoire. Si nous considérons le chiffre absolu des courbes montrant l'apparition d'une activité fibrinolytique du sang, sans tenir compte de l'époque à laquelle nous avons procédé au contrôle thrombélastographique, on constate que ce chiffre reste approximativement le même à 150, à 300 γ et après le 2^e mois de traitement (50% environ). En revanche, au cours du 3^e mois, on assiste à une diminution appréciable de ce chiffre: en effet, à ce moment, sur 11 courbes effectuées chez 11 malades, qui recevaient depuis 3 mois des LPS, 3 seulement, c'est-à-dire le 27%, ont présenté une fibrinolyse positive. D'après ces résultats, on pourrait admettre que pendant les 2 premiers mois, et aux doses administrées quotidiennement, une

fois sur deux apparaît une fibrinolyse certaine, tandis qu'après le 3e mois cette fréquence diminue et on n'obtient une fibrinolyse qu'une fois sur quatre seulement. Il est donc très vraisemblable que si l'on poursuit l'administration de LPS aux mêmes doses pendant une période se prolongeant au delà du 2e mois, la fréquence de l'activité fibrinolytique du sang peut diminuer.

On a prétendu que la fibrinolyse se manifestait en outre à l'instant où la fièvre atteignait son maximum. Or, le plus souvent, nous avons constaté qu'il existe une relation non pas avec le degré de la réaction fébrile, mais avec l'intensité des phénomènes secondaires, tels que les frissons, la fatigue, les courbatures, etc. A noter que ceux-ci précèdent habituellement l'élévation thermique, mais souvent leur intensité n'est guère proportionnelle à l'intensité de la réaction fébrile.

On pourrait supposer que la brève leucopénie initiale, déjà mentionnée plus haut, qui s'observe fréquemment après des injections de LPS bactériens, serait l'expression d'une destruction ou d'une altération leucocytaire exercée par les LPS; les leucocytes ainsi détruits ou altérés libéreraient des cytofibrinokinases qui seraient en mesure d'activer alors le processus fibrinolytique. Il est en effet connu depuis longtemps qu'au début d'un processus inflammatoire il y a une leucocytolyse sous l'effet des toxines apparaissant dans le sang (*Loewit* [61]) et d'autre part, les expériences de *Kerby* [53] ont prouvé que des pyrogènes bactériens sont en mesure d'altérer les leucocytes d'une telle façon que leur membrane permet l'élimination de ferments.

Pour nous rendre compte de l'importance d'une telle hypothèse, nous avons vérifié tout d'abord les variations des leucocytes au sujet de 69 courbes thrombélastographiques. La technique a été la suivante: à 8 h. numération des globules blancs à jeun et prise de sang pour une courbe thrombélastographique. Ensuite, injection intraveineuse de LPS. A 9 h. 30, nouvelle numération des globules blancs (le malade étant toujours à jeun) et prise de sang pour une 2e courbe thrombélastographique.

La comparaison des résultats entre les courbes mettant en évidence une nette fibrinolyse d'une part et les variations en plus ou en moins des leucocytes d'autre part, montre que sur 37 hyperleucocytoses, il y a 15 fibrinolyses positives, c'est-à-dire le 40%, tandis que sur 32 leucopénies, on a observé 19 courbes de fibrinolyse, c'est-à-dire le 59%. Cette différence n'est guère significative.

9. Accoutumance

L'expérience clinique avec la préparation Sä 1083/II nous a prouvé que l'accoutumance s'installe d'une façon évidente surtout en ce qui concerne les phénomènes secondaires tels que les frissons, les courbatures, les céphalées, etc. qui deviennent de moins en moins marqués. Tout semble se passer comme si la tolérance du médicament s'améliore progressivement. Nous avons vu, en revanche, que la température n'obéit pas toujours à cette loi, et bien souvent, nous avons observé des poussées quotidiennes subfébriles persister pendant plusieurs semaines. En règle générale cependant, il est préférable d'administrer le produit pyrogène d'une façon discontinue, par exemple tous les 3 jours, ou bien alors à des doses progressives. Dans ces conditions, on est certain de pallier l'inconvénient de l'accoutumance et d'obtenir ainsi une réaction fébrile très franche et continue.

Les variations de la formule sanguine sont beaucoup moins apparentes. En effet, nous avons déjà signalé que même l'administration quotidienne ininterrompue de LPS pendant 4 mois amène une réponse leucocytaire s'élevant encore à 14700 et à 10900 respectivement chez 2 malades. Il en a été de même pour les quelque 20 malades dont nous avons pu suivre la formule sanguine pendant 2 mois: au vu de ces résultats, il semble exclu de pouvoir parler d'accoutumance. En revanche, l'étude de la répartition des globules blancs s'est révélée plus intéressante, car elle nous a mis en évidence l'apparition tardive d'un appauvrissement en formes jeunes de polynucléaires neutrophiles; à cette occasion, nous avons évoqué la possibilité d'une accoutumance.

Nous avons également signalé l'apparition de phénomène fibrinolytiques tantôt 15 jours, tantôt 1 mois ou 2 mois après le début du traitement, avec une fréquence pratiquement superposable, sauf pour le dernier contrôle. A cette occasion, la fréquence semble diminuée d'une façon appréciable et là nous avons pensé à un phénomène d'accoutumance.

D'après notre expérience, il semble donc acquis qu'il n'existe pas nécessairement un parallélisme entre l'accoutumance exprimée subjectivement et traduisant une tolérance améliorée progressive de la drogue et les phénomènes secondaires que nous avons pu objectiver par des contrôles systématiques et prolongés dans le temps.

Nous voudrions dire par là que cette diminution de la toxicité n'implique pas nécessairement une inefficacité du médicament vis-à-vis de certains mécanismes humoraux.

III. L'APPLICATION CLINIQUE

1. Introduction

L'ensemble des observations cliniques porte sur 69 malades qui ont été soumis à une thérapeutique de stimulation non spécifique à un moment déterminé de l'évolution de leur maladie. L'observation s'étend sur une période de 2 ans environ, c'est-à-dire à partir de l'automne 1953, époque à laquelle nous avons commencé les premiers essais, jusqu'au mois de septembre 1955.

Il nous importe d'abord de souligner que pendant toute la durée du traitement les malades ont bénéficié d'une protection active de médicaments antibacillaires associés selon les schémas habituels de la Clinique Sylvana. Ces schémas comportent l'association d'au moins deux antibiotiques administrés quotidiennement. Ainsi que nous le verrons plus loin en détail, les associations le plus fréquemment mises en œuvre ont été les suivantes: perfusions courtes de PAS + streptomycine ou bien PAS per os + streptomycine, alors que l'INH a été plus rarement employé en association avec la streptomycine. (Pour de plus amples renseignements et la posologie, voir aussi *Favez* et coll. [34, 35, 36].)

En agissant de la sorte, on ne courrait aucun risque de compromettre les chances de guérison ou d'amélioration de chaque malade et d'autre part on attribuait aux LPS leur véritable rôle qui est essentiellement celui d'une stimulation apte à réveiller dans l'organisme certains mécanismes de défense.

Pour mettre mieux en évidence cette action de stimulation qu'on pouvait attendre de la préparation Sä 1083/II, nous avons estimé judicieux de commencer cette thérapeutique seulement à partir du moment où l'on constatait *une tendance à la stagnation radiologique*, ou bien alors que les progrès radiologiques obtenus étaient insuffisants par rapport à la durée de l'observation. Cette méthode d'application était, à notre avis, celle qui nous permettait d'apprécier dans de bonnes conditions d'objectivité l'efficacité du médicament. Tous les malades compris dans ce travail ont reçu les mêmes drogues antibacillaires spécifiques, soit pendant la période précédant l'application des LPS, soit pendant toute la durée de leur administration. De ce fait, nous croyons être le mieux placés pour surprendre l'apparition d'un fait nouveau qui, partant, pouvait être imputé avec plus de probabilité à l'action du seul élément thérapeutique surajouté, le Sä 1083/II.

L'ensemble de notre expérience clinique portait sur 94 malades, mais en réalité pour l'appréciation des résultats obtenus selon la méthode que nous nous sommes imposée, seulement 69 malades entrent en ligne de compte: il y a donc un groupe de 25 patients qui fut écarté de la statistique. Il s'agit de malades qui ont reçu des LPS tout au début de notre expérimentation d'une façon insuffisante (8 malades), ou bien de patients chez lesquels les LPS ont été appliqués d'emblée, c'est-à-dire dès le commencement du traitement à leur entrée en clinique (15 malades), ou bien encore des patients (2) qui ont quitté prématurément le service, avant qu'on ait pu pratiquer un contrôle radio-tomographique.

Si les raisons qui ont motivé une exclusion de la statistique des 8 premiers et des 2 derniers malades paraissent évidentes, elles sont moins apparentes pour les 15 autres. Cependant, nous estimons que pour ces 15 patients les conditions d'observation d'une part s'éloignent du plan de notre travail et, d'autre part, sont trop favorables ou du moins sujettes à trop de critiques: que l'on songe seulement au fait, reconnu valable depuis que l'on soigne la tuberculose, que toute affection pulmonaire spécifique est capable de s'améliorer au début du traitement sous l'action du repos strict. Or, en effet, en ce qui concerne ces 15 malades, 12 se sont plus ou moins rapidement améliorés, tandis que chez 3 patients seulement on a constaté un échec radiologique. Ces 3 derniers étaient d'ailleurs une silico-tuberculose, une phtisie ulcéro-fibreuse étendue et ancienne, une tuberculose pulmonaire et cavitaire qui n'a pu être suivie qu'un seul mois, le malade ayant été ensuite transféré dans un autre établissement.

En résumé donc, si le déchet de 25 malades peut paraître excessif, il se justifie néanmoins par la nécessité d'étudier les résultats cliniques d'un groupe homogène et placé dans des conditions d'observation pratiquement superposables.

De ce groupe homogène de 69 malades, 51 sont des hommes et 18 seulement des femmes. Cette différence entre les deux sexes n'est guère le résultat d'un choix préalable, mais correspond aux proportions des admissions à la Clinique Sylvana, où le sexe masculin est en nette majorité et constitue les 2/3 environ du total des patients hospitalisés.

L'*âge des malades* varie entre 18 et 72 ans. Le nombre se répartit d'une façon à peu près uniforme dans les différentes classes d'âges, comme le témoigne le tableau ci-dessous:

Classes d'âge . . .	18–30 ans	31–40 ans	41–50 ans	51–60 ans	61–72 ans
Nombre de malades	14	20	14	12	9

On notera cependant que la moitié des malades étaient âgés entre 30 et 50 ans.

La *durée de l'hospitalisation* se prolonge d'un minimum de 60 à un maximum de 487 jours. La durée moyenne calculée sur l'ensemble est de 243 jours.

Le laps de temps qui s'écoule à partir de l'admission du patient

en clinique et le moment où furent appliqués les LPS, oscille entre un minimum d'un mois et un maximum de 10 mois. La moyenne est de 3 mois.

L'association de médicaments antibacillaires spécifiques administrés au patient avant et pendant les LPS est très variable et se résume comme suit:

PAS i.v. + streptomycine	30 malades
PAS per os + streptomycine	23 malades
INH + streptomycine	5 malades
INH + PAS per os	4 malades
INH + PAS per os + streptomycine	2 malades
INH + PAS i.v. + streptomycine	3 malades
Tébafène + streptomycine	1 malade
Marsilide + PAS per os	1 malade

La posologie quotidienne des médicaments antibacillaires comportait 1 g. de streptomycine pendant les 3 premiers mois, ensuite 3 g. par semaine, 500 mg. d'INH, 18,5 g. de PAS sodique (Aminacyl Wander) dissous stérilement dans 500 cm^3 d'eau et administrés par voie intraveineuse, 12 g. de PAS per os (Benzacyl Wander).

La durée de la période pendant laquelle les LPS furent administrés aux patients est au minimum de 26 et au maximum de 218 jours. La durée moyenne est de 71 jours.

Les doses totales de LPS reçues par chaque malade varient entre 1600 et 39600 gamma, avec une moyenne de 10736 gamma par malade.

Les doses quotidiennes n'ont pas fait l'objet d'une application schématique; au contraire, nous avons toujours adapté une dose quotidienne individuelle, selon la tolérance du malade lui-même. Nous n'avons jamais recherché un effet pyrogène constant, mais nous avons essayé d'augmenter graduellement les doses quotidiennes par paliers successifs, jusqu'à une dose d'entretien variant entre 100 et 300 gamma. Nous nous sommes laissé guider par les phénomènes secondaires surtout, c'est-à-dire par la fatique, les courbatures, l'inappétence ou parfois les céphalées, en évitant qu'ils ne deviennent par trop désagréables pour le patient. Comme dose de départ, nous avons presque toujours donné 50 gamma, pour passer au bout de quelques jours à 70, 90, 100 gamma et ainsi de suite. Nous nous sommes arrêtés à des doses d'entretien oscillant en général entre 100 et 300 gamma par jour. Nous avons rarement dépassé ces quantités, mais il est arrivé chez quelques malades qu'on ait atteint 500, 600, voir 700 gamma par jour, ceci bien entendu après quelques semaines de LPS. Les injections intraveineuses avaient lieu le matin, après le petit déjeuner, entre 7 h. 30 et 8 h., tous les jours, sauf le samedi et le dimanche. Chez les femmes et chez les personnes âgées, les doses ont été habituellement plus faibles, car le médicament est moins bien toléré.

2. Les épiphénomènes cliniques

L'effet pyrogène. Comme nous l'avons déjà signalé, lors du chapitre précédent, l'effet pyrogène n'a pas été uniforme dans le temps, ni chez le même individu, ni chez tous les malades. La courbe thermique se comporte d'une façon discordante et si au début lors des premières injections une réaction fébrile est tantôt minime, tantôt importante, il en est de même par la suite. Ainsi 30 malades (43%) n'ont présenté aucune élévation thermique, 12 (17%) n'ont montré de la fièvre que par intermittence, soit le lundi après l'interruption du samedi et du dimanche, soit lorsque les doses étaient subitement augmentées, soit sans raison apparente. Chez 27 malades enfin (40%), la réaction fébrile a été constante. Il s'agissait dans ces cas d'une réaction subfébrile oscillant entre 37 et 38° et qui très rarement dépassait cette limite.

Certes, il est possible que les patients qui n'ont jamais présenté de température en auraient fait si l'on avait administré des doses beaucoup plus élevées, mais cela aurait engendré des inconvénients trop grands et difficilement supportables par le malade. Du reste, comme nous aurons encore l'occasion de le voir ultérieurement, il ne semble pas exister nécessairement une relation de causalité entre la température et les effets thérapeutiques.

Les frissons. Ce phénomène, qui précède et annonce l'élévation thermique, n'a pas toujours été observé et s'est révélé inconstant. S'il y a eu parfois une relation directe entre l'intensité du frisson et l'importance de la réaction fébrile, il nous a été également possible d'observer des frissons suivis d'une réaction subfébrile, voire d'une température normale.

L'inappétence. Celle-ci, en revanche, a été un symptôme pour ainsi dire constant et au repas de midi, presque tous les patients avaient un appétit diminué. Elle a été très nette chez 45 malades, soit le 65%, et elle est certainement responsable du comportement de la courbe pondérale, comme nous le verrons plus loin. A la longue, le manque d'appétit et la perte de poids qui s'en suit, retentissent fâcheusement sur le psychisme du malade, car on sait l'importance que les patients tuberculeux attribuent à une bonne alimentation et à une augmentation de leur poids corporel.

L'action inhibitrice des LPS sur la sécrétion gastrique et la diminution de la motilité de cet organe peuvent ne pas être étrangères à l'apparition fréquente de cet épiphénomène clinique.

Fatigue. La fatigue est aussi très fréquente et a été accusée chez 39 malades, soit 56%. Elle survient en fin de matinée déjà, lors de l'épicrise fébrile et persiste dans l'après-midi. Elle s'installe petit à petit au cours du traitement et à la longue, elle est plus nettement ressentie.

Courbatures. Elles se présentent sous la forme de myalgies, surtout aux mollets et aux cuisses et de lombalgies également. Cependant elles se manifestent rarement d'une façon continue, régulière et intense. Treize malades (18%) seulement s'en sont plaints.

Céphalées. Elles apparaissent en général lors de l'élévation thermique et disparaissent dans l'après-midi. Elles peuvent être assez violentes, le plus souvent frontales. Nous les avons observées chez 7 malades (10%).

La tendance aux collapsus. Ce phénomène n'est survenu que chez un nombre restreint de malades (4), soit le 5%. Il s'agit d'un collapsus cardio-circulatoire qui n'atteint jamais la perte de connaissance et qui se manifeste surtout par une hypotension orthostatique et une sensation de malaise et de vertige à la station debout. Chez un des malades, cette tendance à l'hypotension orthostatique existait déjà avant le traitement aux LPS, mais elle est devenue beaucoup plus prononcée et il a fallu recourir à l'administration de Percortène pour pallier à cet inconvénient. Les 3 autres patients ont par contre bénéficié de Coramine ou de Sympatol. Ces troubles ont d'ailleurs disparu avec la cessation des LPS.

* * *

Signalons encore que 3 diabétiques tuberculeux ont également reçu des LPS. Chez 2 d'entre eux, il y a eu une aggravation transitoire de la glycosurie, rapidement jugulée par une adaptation des doses d'insuline. Les LPS ont également été appliqués chez 3 patients tuberculeux atteints d'une luès sérologique (réactions de *Kolmer* et *Meinicke* positives, test de *Nelson* positif). Deux patients avaient déjà été anciennement traités, tandis que pour le 3e il s'agissait d'une découverte fortuite. La drogue a été bien supportée, mais chez les 3 malades le test de *Nelson* restait encore positif à la fin du traitement.

Pendant la stimulation aux LPS, nous avons constaté l'apparition de quelques manifestations inflammatoires sans gravité et qui ont pu être jugulées par des thérapeutiques adéquates. En voici un résumé:

- 2 cystites
- 2 otites moyennes chroniques, anciennement traitées et réchauffées au cours du traitement aux LPS
- 1 stomatite et gingivite, sur granulomes dentaires multiples
- 1 sinusite éthmoïdo-maxillaire, précédemment traitée et ayant récidivé.

3. L'observation clinique

L'observation clinique, que nous allons résumer avant de faire état des résultats thérapeutiques, comprend les bacilloscopies, le comportement de la courbe du poids et de la vitesse de sédimentation, observés pendant le traitement aux LPS.

Les analyses bactériologiques. Les examens ont été pratiqués selon les méthodes habituelles dans le Laboratoire de l'Institut universitaire de bactériologie du Pr *Hauduroy:* examen direct et après homogénéisation,a vec coloration de Ziehl, cultures sur milieu de Löwenstein et dans certains cas inoculation au cobaye. Le matériel utilisé était soit des expecorations, soit du suc gastrique. Les examens ont été pratiqués au début et à la fin du traitement. Dans certains cas de traitement prolongé, ces analyses ont été effectuées tous les mois.

Chez 41 malades, soit le 59,4%, l'analyse bactériologique s'est avérée négative déjà avant le commencement des LPS; il en restait donc 28, soit le 40,6% avec bacilloscopies positives.

Les contrôles pratiqués à la fin du traitement aux LPS ont permis de constater que chez 12 malades les crachats ou le suc gastrique ne contenaient plus de bacilles de Koch, même après inoculation. Il y a donc 16 malades, soit plus de la moitié, qui ont négativé leur bacilloscopie, tandis que l'inverse s'est réalisé 2 fois seulement, soit environ le 5%. Il s'agit de 2 malades qui se sont d'ailleurs aggravés radiologiquement pendant le traitement aux LPS et qui ont également présenté des bacilles de Koch dans les expectorations, alors que le même examen était négatif avant le début du traitement.

Il est évident que les chimio-antibiotiques spécifiques ont joué le rôle essentiel et que les LPS, n'exerçant aucune activité antibacillaire, n'ont guère contribué à ces résultats. Cependant, une première observation s'impose: l'administration des LPS n'a nullement empêché les médicaments spécifiques de déployer leur action. Au contraire, les malades étant dans leur grande majorité des por-

teurs de lésions évoluant vers la chronicité et peu influencées par les chimio-antibiotiques, on serait tenté de croire que dans une certaine mesure, la thérapeutique de stimulation non spécifique a permis d'exalter l'efficacité des médicaments antituberculeux.

Le poids. Nous avons déjà signalé précédemment que la perte d'appétit était un des épiphénomènes les plus constants qui survient lors de l'application des LPS. Dans ces conditions, il n'y a rien d'étonnant si, malgré le repos, la courbe pondérale n'ait pas montré d'importantes augmentations du poids corporel. En effet, on a constaté chez 44 patients, soit le 64%, une augmentation pondérale avec un minimum de 0,5 et un maximum de 6,5 kg., ce qui donne une moyenne de 1,9 kg. par malade. En revanche, chez 18 patients, soit le 26%, le poids a diminué (minimum 0,5, maximum 5,7 kg., moyenne 1,4 kg. par malade), tandis que chez 6 patients, soit le 8%, il restait tout à fait stationnaire. Notons qu'un malade atteint également de spondylite, n'a pas pu être contrôlé.

La vitesse de sédimentation des globules rouges a été contrôlée selon la méthode de *Westergren*, au début et à la fin du traitement, avec parfois un décalage de quelques jours. Si l'on accepte comme valeurs encore normales une vitesse de sédimentation de 8 mm. hm. pour l'homme et de 10 mm. hm. pour la femme, il en résulte qu'au début de l'application des LPS 32 malades, soit le 46%, présentaient déjà une vitesse de sédimentation normale. De ces 32 malades, 22 ont montré des variations minimes pendant le traitement, oscillant encore dans les limites physiologiques, tandis que 10 ont accéléré leur vitesse de sédimentation au delà de ces limites, avec une augmentation moyenne de 6,5 mm. Au commencement des LPS, il y avait 37 malades, soit le 54%, avec une vitesse horaire moyenne accélérée. De ceux-ci, 17, soit presque la moitié, montraient une vitesse de sédimentation encore plus accélérée à la fin du traitement aux LPS, tandis que 2 restaient tout à fait stationnaires et 18 avaient des chiffres inférieurs à ceux du départ, et parmi ces derniers, 4 malades seulement étaient descendus à des valeurs normales.

Ainsi donc, au total, si l'on comptait 37 malades (soit le 54%), avec une vitesse de sédimentation accélérée avant les LPS, à la fin ce chiffre s'élevait à 43 (soit le 62%).

Mais il y a plus encore: globalement, 27 malades, soit le 40%, voyaient leur vitesse de sédimentation augmenter au cours du traitement, alors, ainsi que nous l'avons déjà dit, chez 18 seulement elle baissait, mais n'atteignait des valeurs normales que chez 4 pa-

tients. Ces chiffres nous semblent témoigner, qu'en dehors du processus tuberculeux, les LPS eux-mêmes sont en mesure d'accélérer la vitesse de sédimentation des globules rouges. Ce phénomène n'est pas constant, mais il apparaît dans une proportion relativement importante de malades.

4. Les résultats thérapeutiques

Avant de procéder à l'interprétation des résultats, il nous paraît indispensable de faire une distinction préalable entre les deux grandes entités nosologiques de la maladie tuberculeuse: les foyers essentiellement nodulaires et les foyers ulcéro-caséeux. Accessoirement, il faudrait encore faire une place à part aux foyers compacts dits tuberculomes. Cette distinction se justifie au vu des résultats thérapeutiques, car chez les malades porteurs de lésions nodulaires éparses aux sommets (10 cas) et de gros foyers ronds et compacts (3 cas), nous n'avons observé aucune amélioration radiologique, tandis que seules les images excavées ont été susceptibles de se modifier d'une façon appréciable au cours du traitement. Nous pouvons ainsi déjà affirmer que les lésions nodulaires constituent en elles-mêmes de mauvaises indications, tandis que tout foyer excavé représente «a priori» une bonne indication. Quant aux foyers ronds et compacts, il ne nous est évidemment pas possible de nous prononcer avec certitude, notre expérience étant trop limitée.

D'après les résultats thérapeutiques obtenus, il nous a paru nécessaire de répartir le collectif de 69 malades dans les 4 groupes suivants, selon qu'une amélioration ou un échec du traitement aux LPS ait pu être observé:

Groupe A: amélioration certaine et importante.

Groupe B: amélioration probable et discrète.

Groupe C: échec avec stagnation radiologique.

Groupe D: échec avec aggravation radiologique.

Le groupe A comprend 17 malades qui ont présenté, après une période de stimulation avec les LPS, une amélioration certainement imputable à la drogue elle-même. Cette attribution se base d'une part sur l'importance des progrès radiologiques observés à la fin de la période d'application des médicaments (effacement d'une caverne par exemple) et d'autre part sur la soudaineté avec laquelle ces progrès ont été acquis, surtout en comparaison avec la période de stagnation radiologique qui avait précédé l'application des LPS. Chez la plupart de ces malades, l'effacement de la caverne s'est

effectué rapidement et la spélonque a été remplacée le plus souvent par des images d'aspect stellaire ou par une opacité polygonale de dimension plus petite. Les détails concernant ce groupe seront consignés au paragraphe suivant.

Du *groupe B* font partie 15 malades, chez lesquels les améliorations sont survenues très lentement par rapport à la durée d'application des LPS. Le plus souvent elles sont incomplètes et n'ont guère le caractère spectaculaire et parfois surprenant qu'on a observé chez les malades du premier groupe. Habituellement, il s'agit d'une réduction du volume des opacités pathologiques et, en particulier de la caverne, ou simplement d'une modification de sa forme. Dans ces cas, il nous est difficile d'apprécier le rôle joué par les LPS qui reste discret et qui, dans quelques cas, est fortement grevé d'un doute: en effet, on peut penser à bon droit que le temps, le repos, et les antibiotiques à eux seuls ont suffi à engendrer les progrès observés. Pour ces raisons, nous croyons qu'il est justifié de ne pas considérer ces modifications sur le même plan que les précédentes.

Le *groupe C* est réservé aux échecs avec stagnation radiologique. Il s'agit de 26 malades, répartis d'après l'aspect radiologique des lésions, de la façon suivante:

- 10 foyers nodulaires
- 3 foyers compacts ronds, dits tuberculomes
- 16 lésions à prédominance ulcéro-caséeuse.

Chez ces malades, la thérapeutique de stimulation non spécifique s'est révélée inopérante: les lésions pulmonaires sont restées indifférentes et les contrôles radio-tomographiques pratiqués à la fin de la période d'observation ont révélé des images pratiquement superposables à celles qu'on avait constatées avant l'application des LPS. Parfois, on a assisté à de très modestes changements iconographiques, mais ceux-ci n'ont eu aucune portée pratique. Dans ce groupe se retrouvent les 10 cas à foyers nodulaires et les 3 tuberculomes. Il nous a paru indispensable de les insérer ici, car aucun progrès n'a été réalisé pendant le traitement.

Le *groupe D* est réservé aux malades (8) ayant subi, malgré les antibiotiques, une aggravation radiologique. Celle-ci s'est manifestée sous la forme soit d'un agrandissement de la caverne, soit d'une extension des autres foyers pathologiques. Cependant pour 6 de ces 8 malades, l'aggravation observée à la fin de la période de stimulation n'a pas constitué un fait nouveau, mais elle s'était déjà manifestée dans le mois précédant l'application des LPS. Cette thérapeu-

tique cependant s'est révélée impuissante à freiner ou à arrêter la marche d'un processus défavorable. Faut-il donc admettre que des lésions en voie d'aggravation ne doivent pas bénéficier d'une thérapeutique de stimulation ? Nous ne le croyons pas, car chez 3 patients atteints également d'une tuberculose chronique, parfois multi-cavitaire, nous avons observé une amélioration spectaculaire, alors que l'affection avait manifesté dans les mois précédents une tendance à l'aggravation. Nous aurons l'occasion d'y revenir au prochain paragraphe.

L'aggravation apparaissant après une stimulation non spécifique constitue une entité nouvelle chez 2 patients seulement, ce qui ne représente que le 2,8% du collectif.

L'analyse de ces deux cas ne révèle pas d'éléments communs très particuliers, si ce n'est la persistance des expectorations bacillifères. Mais, à part celà, on ne trouve aucune notion valable, aucun dénominateur qui permette de rapprocher ces deux histoires et, le cas échéant, d'en prévoir l'issue défavorable. La maladie dont était atteint J., Gérald était l'aboutissement cavitaire d'une rechute à partir d'anciennes lésions apicales post-primaires, tandis que J., Denise présentait une affection également cavitaire, mais d'évolution récente et sans aucun antécédent tuberculeux décelable. Tous les deux ont reçu des LPS après une période d'observation et de traitement aux antibiotiques seuls, se prolongeant de 2 et 4 mois respectivement, pendant lesquels on avait assisté à une stagnation radiologique. Si la vitesse de sédimentation s'est accélérée chez l'un,

Classification	Statistique globale		«Bonnes indications»	
	Effectif	%	Effectif	%
Groupe A:				
Améliorations certaines et importantes	17	24,7	17	28,8
Groupe B:				
Améliorations probables et discrètes	15	21,8	15	25,4
Groupe C:				
Echecs avec stagnation				
a) foyers nodulaires	10	14,5	—	—
b) foyers compacts	3	4,1	3	5,0
c) lésions ulcéro-caséeuses . .	16	23,2	16	27,1
Groupe D:				
Echecs avec aggravation . .	8	11,7	8	13,7
Total	69	100	59	100

elle a diminué chez l'autre et si le poids corporel a un peu baissé chez l'un, il a augmenté chez l'autre. Comme on peut s'en rendre compte, aucun fait saillant, aucun signe prémonitoire, cliniquement appréciable n'a perturbé l'évolution de la maladie. C'est grâce aux contrôles radio-tomographies seulement qu'on a pu surprendre l'aggravation et partant l'échec thérapeutique.

Le tableau ci-dessus donne en résumé les résultats thérapeutiques que nous avons obtenus, selon la classification que nous nous sommes imposée. La différence entre la statistique globale (69 malades) et les «bonnes indications» (59 malades), est constituée par les 10 cas de foyers nodulaires que nous avons soustraits à la statistique globale.

5. Les améliorations certaines et importantes

a) La casuistique

Pour mieux comprendre le mode d'application et les phénomènes qu'accompagnent un traitement aux LPS, ainsi que l'évolution de la lésion pulmonaire elle-même, nous préférons exposer en détail les histoires des 17 malades qui ont présenté une issue favorable. Si nous nous bornons à ce groupe seulement, c'est parce que d'une part il offre un plus grand intérêt et parce que d'autre part il constitue le meilleur témoignage des indications et de l'utilité d'une telle thérapeutique. En outre, l'ensemble de ce groupe nous fournit les renseignements nécessaires pour essayer de comprendre la façon dont doit être envisagée une stimulation non spécifique dans le domaine de la tuberculose pulmonaire. Nous renonçons intentionnellement en revanche à l'étude détaillée des cas où on a assisté à des progrès probables et discrets et à ceux qui ont montré une stagnation radiologique: les éléments essentiels concernant ces deux groupes ont d'ailleurs déjà été discutés dans les paragraphes précédents.

Obs. 1. B., Léa, 1899, représentante. Il s'agit d'une tuberculose pulmonaire, cavitaire au sommet droit, bacillaire, traitée pendant 3 mois aux LPS après un mois de stagnation radiologique. L'action favorable de la thérapeutique de stimulation s'est manifestée par la transformation de la caverne en un foyer dense. Cette nouvelle situation nous a permis de pratiquer une thoracoplastie supérieure droite en de bonnes conditions et 5 mois seulement après l'admission de la malade en clinique.

Obs. 2. C., Adrien, 1896, ouvrier agricole. Le patient est atteint d'une tuberculose pulmonaire biapicale, excavée au sommet gauche, qui n'a pas été influencée

par un mois de traitement aux antibacillaires. L'adjonction pendant 2 mois de LPS a permis de transformer la caverne en un foyer dense et homogène.

Obs. 3. D., Cécile, 1925, ouvrière. Il s'agit de lésions excavées contro-latérales, survenues alors que le poumon gauche bénéficiait encore d'un pneumothorax thérapeutique et qui, au cours du premier mois de traitement se sont aggravées. Après un mois de stimulation aux LPS, en revanche, il y a une importante régression des opacités, d'où création d'un pneumothorax droit en de bonnes conditions, alors qu'on abandonne progressivement le pneumothorax gauche.

Obs. 4. D., François, 1907, manœuvre. Le patient a séjourné à la clinique du 7 mai 1955 au 16 mai 1956, soit 374 jours. Les LPS ont été administrés en deux séries:

a) Tout au début du traitement, pendant les 2 premiers mois, à doses progressives jusqu'à 500 γ par jour, dose qu'on poursuit pendant les 2 dernières semaines. On a atteint cette dose en augmentant tous les jours de 10 γ. Dose totale: 18 450 γ.

b) Après une interruption de 2 mois, pendant lesquels le patient a reçu les 3 antibacillaires spécifiques majeurs, on reprend les LPS tout en continuant les mêmes médicaments chimio-antibiotiques et l'on poursuit cette thérapeutique pendant 3 mois. On commence à nouveau avec 50 γ le premier jour et l'on monte par paliers de 20 γ jusqu'à 480 γ par jour, pour redescendre ensuite à 300 γ, dose que le patient reçoit pendant les 7 dernières semaines, 5 jours sur 7. Dose totale: 18 010 γ, ce qui fait pour les deux séries 36 460 γ. Malgré les fortes doses quotidiennes et la durée de leur administration, les LPS ont été bien supportés. L'effet thérapeutique de la première série des LPS est difficile à apprécier, celui de la 2e série, en revanche, se prête à une interprétation valable. En effet, après une considérable amélioration initiale, on observe, après un mois de pneumopéritoine, une aggravation sous la forme de l'augmentation de volume d'une caverne. Tout en gardant la même thérapeutique, l'on ajoute les LPS et, un mois plus tard, la même caverne n'est déjà plus visible comme telle et ses bords sont largement discontinus. Il faut admettre que les LPS ont joué un rôle déterminant dans cette évolution favorable et rapide. Une stabilisation définitive n'est atteinte que 5 mois plus tard, avec la fermeture d'une caverne rétro-hilaire droite, sous l'effet du pneumopéritoine, des médicaments antibacillaires et de l'introduction d'une tuberculinothérapie.

Obs. 5. G., Robert, 1895, agriculteur. Le malade a séjourné dans notre clinique du 14 septembre au 20 décembre 1953, soit 98 jours. Il s'agit d'une tuberculose pulmonaire, bacillaire, comportant une caverne de la dimension d'un écu se trouvant dans la région sous-claviculaire droite et s'accompagnant de foyers confluents assez étendus, dans l'espace intercléido-hilaire, et dont les débuts cliniques remontent au mois de juillet de la même année. Les LPS ont permis, après 2 mois, de transformer une caverne en un foyer dense et homogène, alors qu'un mois de traitement n'avait pas influencé les lésions pulmonaires. A noter que l'affection avait débuté, cliniquement, six mois auparavant.

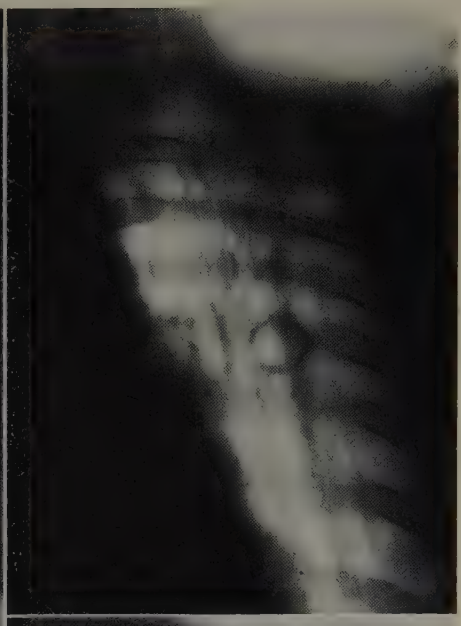
Obs. 6. H., Frédéric, 1910, mécanicien. Le patient a séjourné à la clinique Sylvana du 15 juin au 26 novembre 1955, soit 165 jours. En 1943, on découvre déjà la présence de calcifications au sommet droit et en 1949, on note l'apparition d'opacités pathologiques et de calcifications dans la région rétro et sous-claviculaire gauche. Cependant l'affection évolue sans signes cliniques jusqu'en 1955. En mars de cette année, en effet, le malade fait une grippe qui s'accompagne d'asthénie pro-

gressive, de toux et d'expectorations. Ces symptômes persistent à la mi-mai et on découvre des lésions évolutives au poumon gauche qui justifient l'admission du patient dans notre clinique. A l'entrée, on ne trouve pas de bacilles de Koch dans les expectorations, même après inoculation. La vitesse de sédimentation est de 3/6 mm. L'état général est bien conservé. Les radio-tomographies mettent en évidence de nombreuses calcifications biapicales, qui témoignent d'épisodes évolutifs anciens. Il existe en outre des lésions nodulaires et nodo-trabéculaires aux deux sommets, prédominantes à gauche, où l'on trouve aussi une caverne de la dimension d'une cerise (fig. 3), se projetant dans le 6e espace postérieur et se localisant probablement dans le segment dorsal. Le traitement a consisté en du Benzoyl-PAS-INH pendant le premier mois. Dans les 2 mois suivants, on ajoute les LPS. A partir du 23 septembre et pendant 2 mois encore, on administre des perfusions courtes de PAS et 3 g. de streptomycine par semaine. Les LPS ont donc été administrés pendant 2 mois, 5 jours sur 7, pour un total de 16990 γ. La dose au départ a été de 50 γ et par paliers de 20 γ par jour, nous avons atteint 540 γ, pour redescendre ensuite à une dose d'entretien de 450 γ par jour. Au cours de la dernière semaine, le patient a reçu 350 γ par jour. Pendant l'administration des LPS, le malade a présenté d'une façon continue des poussées subfébriles variant entre 37,2 et 38°. Ces poussées sont nettement plus marquées le lundi après interruption du samedi et du dimanche, ce qui nous oblige à recommencer le traitement du lundi avec des doses légèrement plus faibles par rapport à celles du vendredi précédent. Le patient a bien supporté les injections quotidiennes de LPS, à part une sensation de fatigue qui persiste jusqu'au soir et de l'inappétence au repas de midi. C'est à cause de cette fatigue que nous avons diminué les doses vers la fin de l'application des LPS. Si nous considérons l'évolution clinique et les documents radio-tomographiques, nous constatons qu'après un mois de repos absolu et de Benzoyl-PAS-INH, il y a une diminution des opacités floues de la région apicale gauche, tandis que la caverne reste pratiquement inchangée (fig. 4). En revanche, l'adjonction de LPS a entraîné une régression rapide de la caverne para-hilaire gauche qui, 6 semaines après (fig. 5 et 6), n'était déjà plus reconnaissable comme telle et réduite à une image lenticulaire, se trouvant au dessus d'un foyer compact et non homogène. Après 2 mois de LPS (fig. 7), le foyer rond résiduel commence à se fragmenter; au cours des 2 mois suivants pendant lesquels on poursuit la thérapeutique antibacillaire à l'aide de perfusions de PAS quotidiennes et de streptomycine discontinue, l'image résiduelle se fragmente encore modérément. Ainsi, après un séjour de 6 mois, le patient peut déjà quitter notre clinique pour se rendre en convalescence à l'altitude.

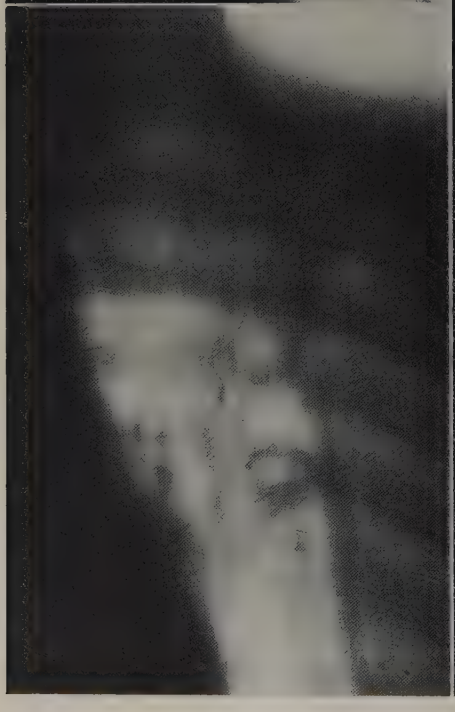
Commentaire: il s'agit d'anciennes lésions apicales qui avaient évolué sournoisement par de petites poussées, constatées radiologiquement et qui ont abouti à une formation cavitaire. Après un mois de traitement, celle-ci reste stationnaire, mais après 6 semaines d'adjonction de LPS, elle s'est effacée et l'opacité résiduelle commence à se fragmenter et s'accompagne d'une image d'aspect stellaire.

Obs. 7. L., Abel, 1908, mineur. Ce patient a travaillé comme mineur depuis l'âge post-scolaire jusqu'en 1949, année où l'on découvrit une silicose. Cette affection se complique en 1952 de bronchectasies des deux lobes moyen et inférieur droits, ainsi que d'une tuberculose pulmonaire. Depuis 1954, il est apparu une caverne située à la paroi postérieure de la base du lobe inférieur droit. Cette lésion a fortement grandi et en janvier 1955, on propose une bilobectomie. En vue de cette intervention, le malade est hospitalisé le 24 février 1955 dans notre clinique, où il

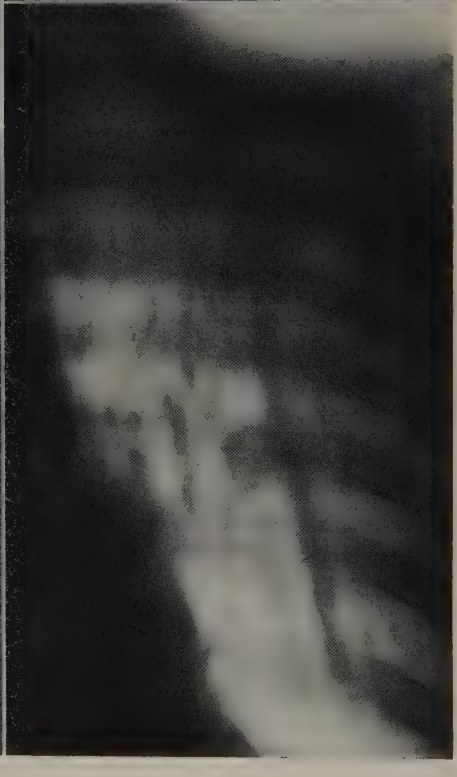
3



4



5



6

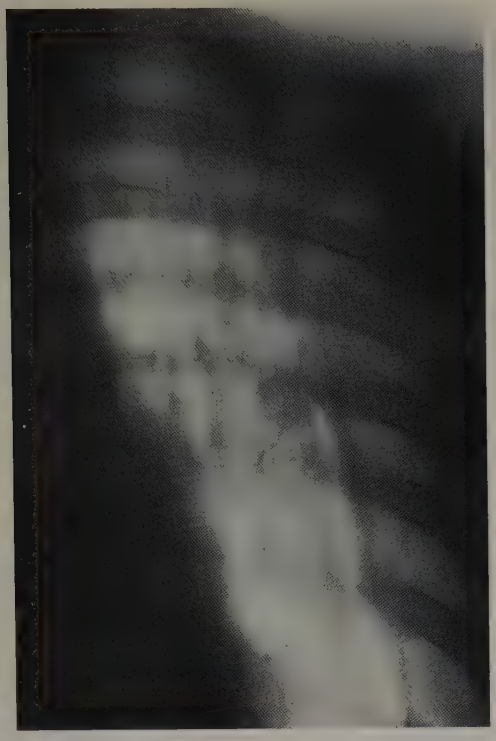


Fig. 7. Obs. 6. H. F. Tomographie du 22 septembre 1955. Après 2 mois de B–PAS–INH + LPS, la cavernule n'est plus visible et le foyer compact commence à se fragmenter.

séjourne jusqu'au 17 juillet 1955, soit 144 jours. A l'entrée, la toux est fréquente, les expectorations bacillifères (*Gaffky* II). La vitesse de sédimentation est accélérée à 60 mm. hm. La leucocytose est à 11 400. Il existe en outre une éthmoïdite. Les radiotomographies montrent de nombreux nodules silicotiques disséminés sur les 2 plages pulmonaires et une importante caverne de la dimension d'une mandarine au niveau du segment basal postérieur droit (fig. 8). Le patient est traité par des perfusions de PAS quotidiennes et de 1 g. par jour de streptomycine. La caverne, au cours des 2 premiers mois, diminue constamment de volume (fig. 9), mais par la suite, on assiste à une aggravation, la spélonque s'agrandissant de nouveau (fig. 10). C'est à ce moment, c'est-à-dire à partir du 3e mois d'hospitalisation, qu'on associe aux médi-

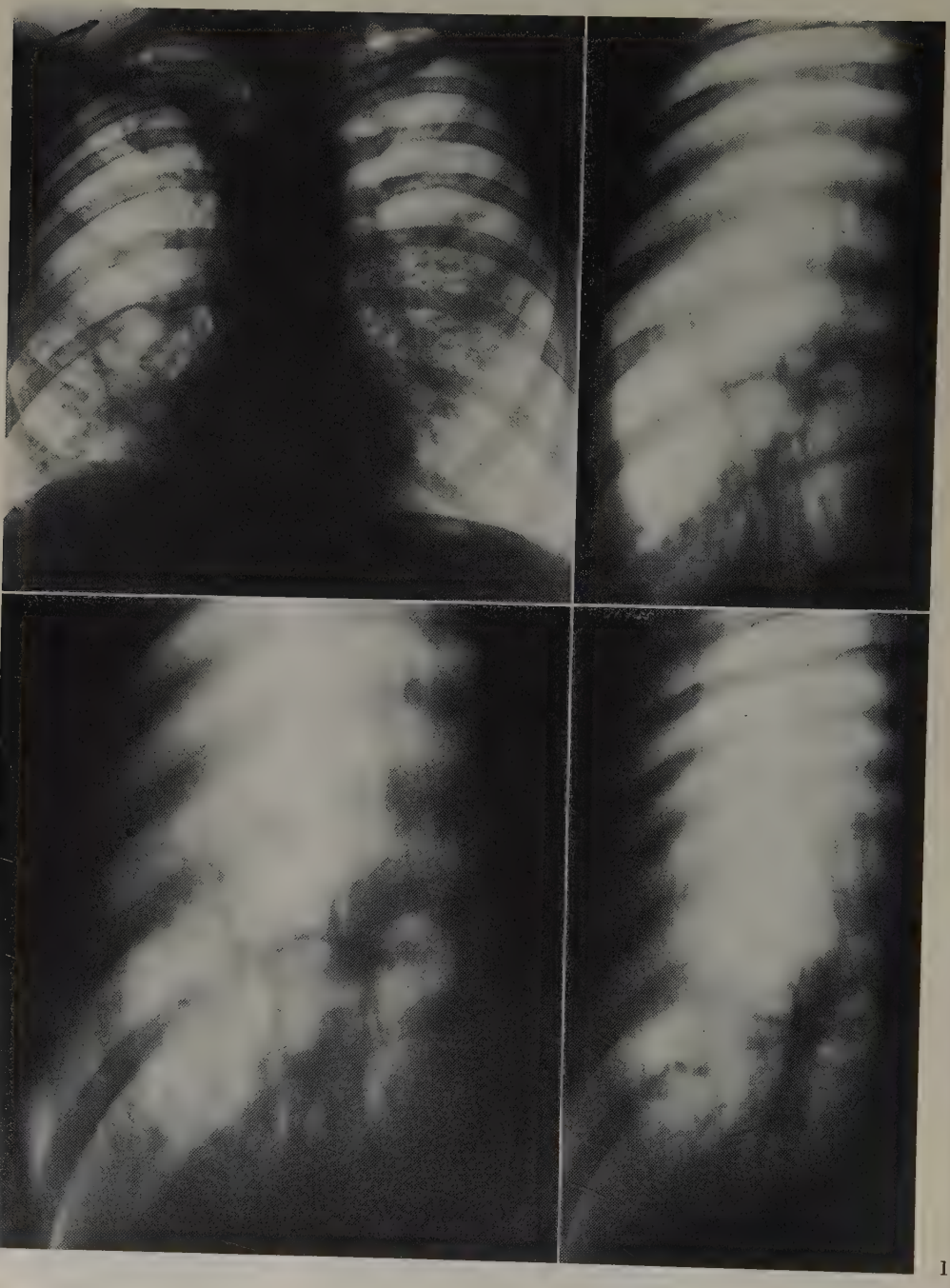
---

Fig. 3. Obs. 6. H. F. Coupe tomographique du 17 juin 1955, à l'admission en clinique. On note la présence d'une image cavitaire se projetant dans le 6e espace postérieur au niveau de l'extrémité antérieure de la 2e côte.

Fig. 4. Obs. 6. H. F. Tomographie du 20 juillet 1955: la caverne reste stationnaire après un mois de traitement de B–PAS–INH. Les LPS sont appliqués dès ce jour.

Fig. 5. Obs. 6. H. F. Tomographie du 22 août 1955: après un mois de B–PAS–INH + LPS, on constate une nette diminution du volume de la caverne.

Fig. 6. Obs. 6. H. F. Tomographie du 6 septembre 1955: soit 6 semaines après un traitement de B–PAS–INH + LPS: l'image cavitaire est réduite à une petite lentille se trouvant au sein d'un foyer compact, de la dimension d'une noisette.



8

10

11

caments antibacillaires, une thérapeutique de stimulation non spécifique avec des LPS. Deux mois plus tard, on note une régression appréciable de la caverne basale postérieure droite: il ne subsiste en effet qu'une petite cavernule au sein d'un tissu en voie de rétraction (fig. 11). L'intervention envisagée est alors refusée par le patient qui quitte notre clinique pour se rendre dans un établissement de son canton d'origine. Les LPS ont été administrés 6 jours sur 7, avec une dose initiale de 50 γ qui a été augmentée progressivement par des paliers quotidiens de 20 γ jusqu'à 270 γ et ensuite par des paliers de 10 γ jusqu'à 590 γ. Dose totale 16160 γ. Le malade a présenté constamment une réaction fébrile, apparaissant déjà le matin et variant entre 37,2 et 38,1°. Il faut signaler que pendant le traitement on n'a pas observé de réchauffement de l'éthmoïdite purulente dont le patient souffrait au moment de son admission et qui a été soignée par des lavages et de la pénicilline. La vitesse de sédimentation est restée stationnaire (28/29 mm hm). Le poids, en revanche, a considérablement augmenté et a passé de 68,4 à 72,5 kg. L'analyse bactériologique, positive après cultures le 29 mai, restait négative le 28 juin.

Commentaire: L'effet favorable des LPS est indiscutable; après 3 mois de traitement antibacillaire et après une amélioration transitoire des lésions, on constate un agrandissement de la caverne. L'adjonction de LPS suivie pendant 2 mois, amène à une diminution importante de la caverne, dont les dimensions atteignent celles d'une pièce de 5 ct. et le tissu environnant amorce une rétraction.

Obs. 8. L., Joseph, 1890, teinturier. Disparition d'une caverne après 2 mois de LPS, alors qu'elle était restée inchangée au cours des 2 premiers mois de traitement. Cette disparition laisse derrière elle des tissus fortement remaniés.

Obs. 9. M., Constantino, 1920, cuisinier. Il s'agit de lésions étendues et cavitaires du sommet gauche qui sont peu influencées pendant 4 mois de traitement antibacillaire. Après un mois d'adjonction de LPS, on assiste à la disparition de la caverne. Cependant, en raison de l'importance des lésions résiduelles et pour des motifs sociaux (cuisinier alcoolique, indiscipliné, ne voulant pas se soumettre à une longue hospitalisation) on pratique une exérèse chirurgicale.

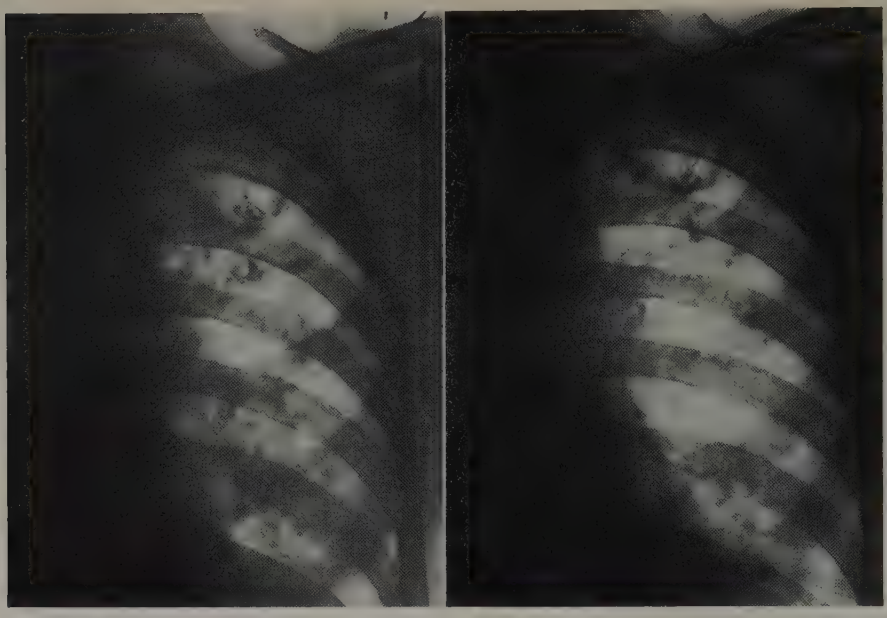
Obs. 10. M., Alfred, 1904, manœuvre. Ce patient est porteur de lésions nodo-trabéculaires avec des infiltrations parenchymateuses largement confluentes dans la zone péri-hilaire, mais apparemment non excavées. Ces lésions sont restées stationnaires pendant les 2 premiers mois et se sont progressivement résorbées pendant l'application des LPS.

Fig. 8. Obs. 7. L.A. Radiographie du 26 février 1955 à l'admission en clinique. Silico-tuberculose avec de nombreux nodules disséminés sur les 2 plages pulmonaires et importante caverne de la dimension d'une mandarine se trouvant dans la région sous-hilaire et paracardiaque droite.

Fig. 9. Obs. 7. L.A. Tomographie du 13 avril 1955, après 2 mois de traitement à l'aide de 1 g. de streptomycine par jour et des perfusions quotidiennes de PAS. Nette diminution du volume de la caverne. On poursuit le même traitement.

Fig. 10. Obs. 7. L.A. Tomographie du 13 mai 1955. Aggravation: la caverne basale droite augmente de volume. On ajoute au traitement de base les LPS.

Fig. 11. Obs. 7. L.A. Radiographie du 11 juillet 1955. Après 2 mois de stimulation aux LPS, on constate une importante diminution de la caverne, qui est remplacée par une opacité dense d'aspect stellaire.



12 13

Fig. 12. Obs. 16. T. A. Radiographie du 1er février 1954, à l'admission en clinique. On reconnaît une cavité apicale, de la dimension d'un écu, avec quelques calcifications à son pôle inférieur.

Fig. 13. Obs. 16. T. A. Radiographie du 10 juin 1954, après 4 mois de traitement comportant des perfusions quotidiennes de PAS et de la streptomycine discontinue: stagnation radiologique. Les LPS sont ajoutés dès ce jour au traitement de base.

Obs. 11. M., Rémy, 1928, ouvrier. Une caverne basale droite anfractueuse, à bords épais, reste stationnaire pendant les 4 premiers mois de traitement. Après 2 mois de LPS, elle est en voie de disparition.

Obs. 12. M., Ruth, 1933, ouvrière d'usine. Il s'agit d'une caverne relativement récente qui ne subit pas de modifications au cours du premier mois de traitement et qui, après 2 mois de LPS, a nettement diminué de volume. Cette évolution favorable nous permet de créer un pneumothorax de sécurité dans de bonnes conditions.

Obs. 13. M., Paul, 1884, menuisier. Ce malade a subi une laryngectomie totale, pour cancer du larynx et au cours de la période post-opératoire développe une tuberculose pulmonaire cavitaire. Cette lésion s'améliore lentement pendant les 6 premiers mois de traitement antibacillaire, puis stagne pendant 3 mois. Après 8 semaines de LPS, la caverne disparaît et elle est remplacée par une image stellaire traduisant ainsi un début de cicatrisation radiologique.

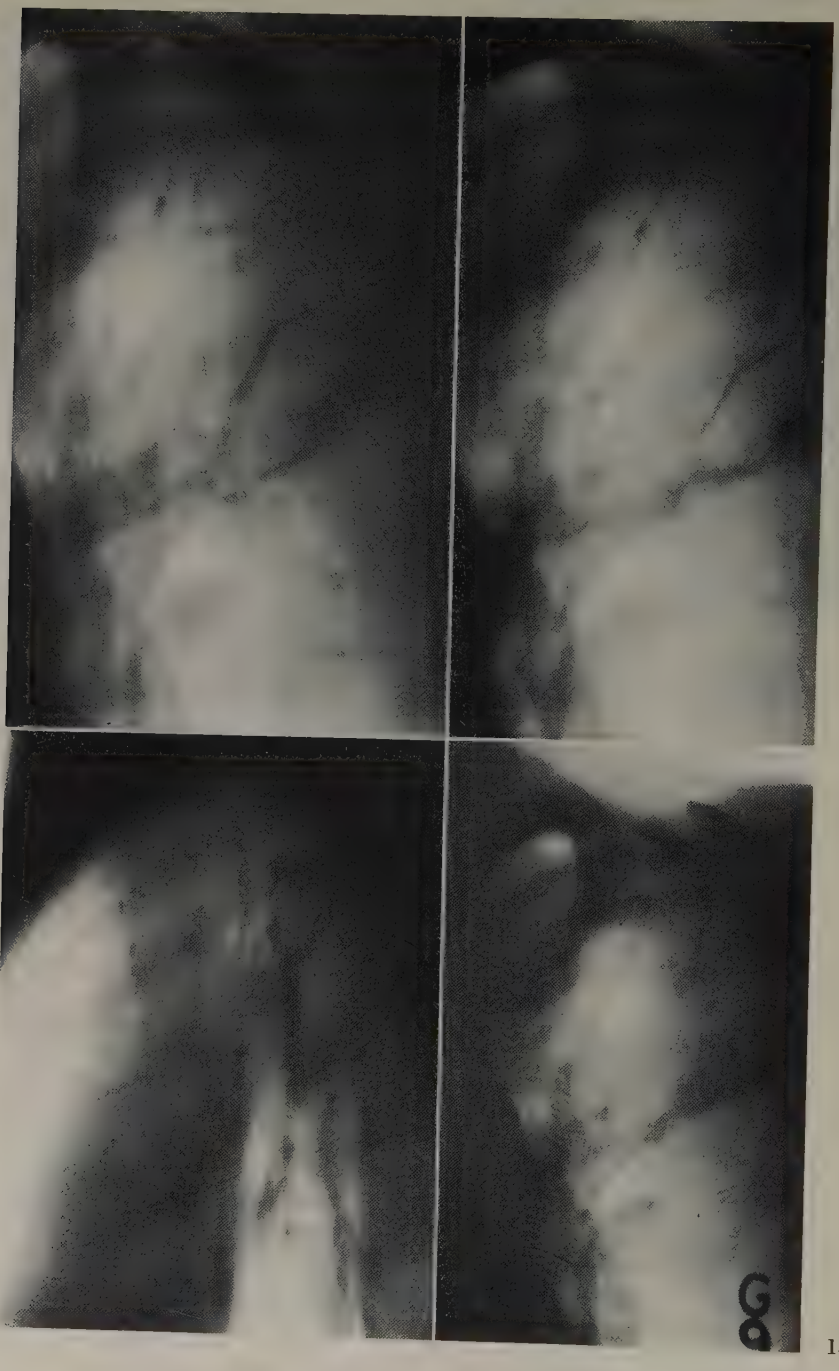
Obs. 14. M., Edmond, 1903, ouvrier. Il s'agit d'un patient de 51 ans atteint d'une lobite supérieure gauche multi-cavitaire, qui a été peu influencée par le traitement habituel antibacillaire, prolongé pendant les 5 premiers mois. En revanche, on assiste à une nette amélioration au cours des 3 mois suivants et pendant lesquels le patient est soumis à une stimulation non spécifique à l'aide de LPS. Cette évolu-

Fig. 14. Obs. 16. T. A. Tomographie du 20 août 1954, soit après 2 mois de LPS. Disparition de la caverne apicale, avec opacités résiduelles et amorce de rétraction tissulaire.

tion favorable fait écarter l'idée d'une exérèse chirurgicale qui, au début paraissait une solution inévitable, au profit d'une thoracoplastie de sécurité.

Obs. 15. V., Charles, 1900, préparateur. Il s'agit d'un patient diabétique, âgé de 54 ans, qui après 6 mois de traitement aux tuberculostatiques habituels, présentait encore une caverne rétro-hilaire droite qui n'avait pratiquement plus bougé depuis 2 mois. En revanche, après 2 mois de traitement aux LPS, l'élément cavitaire disparaît et il est remplacé par une opacité plus petite, irrégulière et non homogène.

Obs. 16. T., Ami, 1918, ouvrier industriel. Ce patient a séjourné à la clinique du 27 janvier au 1er novembre 1954, soit 279 jours, pour le traitement d'une tuberculose pulmonaire dont les débuts cliniques ne s'étaient manifestés qu'un mois auparavant. Il s'agit d'une rechute qui s'est faite à partir de foyers apicaux gauches, découverts fortuitement en 1942 déjà, et qui, en raison de leur aspect calcifié, avaient été considérés comme stabilisés. A l'entrée, les radio-tomographies mettent en évidence une caverne de la dimension d'un écu, dans la région sous-claviculaire externe gauche, avec de nombreuses calcifications se trouvant à son pôle inférieur (fig. 12). Il existe en outre des foyers flous, confluents et épars, principalement sur les ¾ supérieurs du poumon gauche et respectant la région sus-diaphragmatique. La température est subfébrile, la vitesse de sédimentation est accélérée (36/64 mm), la leucocytose augmentée (12300) et la bacilloscopie positive à l'examen direct. Le malade reçoit des perfusions courtes de PAS quotidiennes et de la streptomycine



15 16

17 18

discontinue pendant toute la durée de son séjour. Sous l'effet de ce traitement, on assiste d'abord à une bonne amélioration au cours des 3 premiers mois, se manifestant soit par une régression des infiltrations floues, soit par une diminution du volume de l'image cavitaire. En revanche, au cours des 3 mois suivants, il y a une stagnation radiologique (fig. 13). Au mois de juin, c'est-à-dire 6 mois environ après le début du traitement, on ajoute aux médicaments antibacillaires des LPS. Si le contrôle radio-tomographique, pratiqué un mois plus tard, ne montre pas de changement appréciable, le bilan du mois d'août permet de constater la fermeture de la caverne apicale, s'accompagnant d'une image en étoile, traduisant ainsi une rétraction des tissus lésés (fig. 14). Devant cette situation, on pratique au début de septembre, une thoracoplastie supérieure gauche de sécurité des 6 premières côtes. Les LPS ont donc été appliqués pendant 2 mois, 5 jours sur 7. Dose initiale 50 γ, qu'on augmente progressivement jusqu'à 250 γ, qui constitue la dose d'entretien que le malade reçoit jusqu'à la fin du traitement. Dose totale 11 300 γ. La vitesse de sédimentation, qui était de 6,5 mm. hm. au début, est à 3,5 mm. hm. à la fin des LPS. Le poids passe de 67,6 kg. à 68 kg. Les bacilloscopies, qui étaient déjà négatives avant le traitement, même après inoculation, le sont restées. Le médicament a été bien toléré, à part une certaine inappétence au repas de midi et un état de lassitude. On n'a pas observé de réaction fébrile tout au long de la période de la thérapeutique de stimulation non spécifique.

Commentaire: Ainsi, après une amélioration initiale discrète, l'on assiste à une stagnation radiologique d'une caverne apicale gauche, qui persiste pendant 2 mois. On ajoute alors les LPS et 2 mois plus tard la caverne a disparu et elle est remplacée par une image stellaire, d'aspect radiologiquement cicatriciel. Cette évolution a été d'autant plus heureuse qu'elle nous a permis d'opter pour une thoracoplastie et d'éviter ainsi une lobectomie supérieure gauche qui, après 5 mois de traitement paraissait inévitable et qui aurait été une mauvaise indication en raison de l'étendue des lésions initiales qui envahissaient certainement une partie du lobe inférieur.

Obs. 17. W., Maurice, 1898, représentant. Le patient a été hospitalisé dans notre service du 3 août 1954 au 23 mars 1955, soit 233 jours. Il s'agit d'une tuberculose pulmonaire dont les débuts cliniques remontent au commencement de l'année 1954 et qui est survenue après des déboires professionnels chez un alcoolique chronique. A l'entrée, les radio-tomographies mettent en évidence une caverne anfractueuse à grand axe oblique, qui se projette dans le 2^e espace intercostal antérieur gauche et s'étend depuis la région sus et para-hilaire jusqu'à la périphérie dans le segment antérieur (fig. 15). Il existe également quelques éléments isolés nodulaires à

Fig. 15. Obs. 17. W.M. Tomographie du 5 août 1954 à l'entrée en clinique. A la périphérie de la région para-hilaire gauche se trouve une caverne anfractueuse, à parois denses, à grand axe oblique.

Fig. 16. Obs. 17. W.M. Tomographie de face du 16 décembre 1954, soit après 4 mois de traitement avec des perfusions quotidiennes de PAS et des injections discontinues de streptomycine. On voit que la caverne externe gauche est à peine plus petite. Les LPS sont ajoutés dès ce jour au traitement de base.

Fig. 17. Obs. 17. W.M. Tomographie de profil gauche du 16 décembre 1954. On reconnaît très bien les limites de la caverne antéro-externe gauche.

Fig. 18. Obs. 17. W.M. Tomographie de face du 14 février 1955, après 2 mois de LPS: la caverne est remplacée par une opacité dense, peu homogène.

l'apex droit. Les bacilloscopies sont positives après inoculation seulement. La vitesse de sédimentation est de 22,5 mm. hm. Le traitement a débuté par des perfusions courtes de PAS quotidiennes et de la streptomycine discontinue, qu'on a poursuivi pendant les 4 premiers mois. Les contrôles radiologiques, pratiqués tous les mois, ont montré, après une régression globale initiale, la persistance de l'image cavitaire périphérique gauche (fig. 16 et 17). A partir du 4e mois, nous ajoutons aux médicaments antibacillaires les LPS. Deux mois plus tard, on constate que la caverne est remplacée par une opacité dense et peu homogène, de dimension très comparable (fig. 18). Les LPS ont été administrés pendant les 3 derniers mois de l'hospitalisation (94 jours), 5 jours sur 7. La dose du départ a été de 50 γ, qu'on a augmentée progressivement pour atteindre, un mois plus tard, 325 γ, et à la fin du traitement 350γ. Dose totale: 12125 γ. Cette drogue a été bien tolérée, à part de l'inappétence au repas de midi. L'effet pyrogène, qui a été très marqué pendant les premiers jours, s'est vite épuisé et on ne notait, par la suite, qu'une poussée subfébrile lors de l'administration du lundi, après l'interruption de 2 jours. Vitesse de sédimentation: au début 33 mm. hm., à la fin 7,5 mm. hm. Analyse bactériologique: au commencement, cultures positives, à la fin négative même après inoculation. Le poids est de 56,4 kg. le 24 décembre et de 57,8 kg. le 19 mars.

Commentaire: Après 4 mois d'un traitement antibacillaire, la caverne périphérique gauche, à grand axe longitudinal et de la dimension d'une grosse amande, n'est guère influencée. En revanche, après 3 mois de stimulation non spécifique aux LPS, elle disparaît et est remplacée par une opacité irrégulière, peu homogène.

b) Remarques

Parmi les 17 malades, dont nous venons d'exposer la catamnèse, 3 seulement sont de sexe féminin, 14 masculin. L'âge oscille entre 22 et 70 ans. La durée de l'hospitalisation est au minimum de 98 jours et au maximum de 397 jours, la durée moyenne est de 232 jours. La laps de temps qui s'écoule entre l'admission en clinique et le début du traitement non spécifique est de 3 mois en moyenne avec un minimum d'un mois et un maximum de 10 mois. Les malades ont reçu avant et pendant le traitement aux LPS les antibacillaires tuberculostatiques associés que voici, avec la posologie habituelle déjà indiquée:

PAS per os + streptomycine	7 malades
PAS perfusions + streptomycine	7 malades
PAS perfusions + streptomycine + INH . . .	2 malades
INH + streptomycine	1 malade

Les LPS ont été administrés au minimum pendant 27 jours, au maximum pendant 149 jours, en moyenne 78 jours. Les doses totales varient entre 3250 et 34460 gamma, avec une moyenne de 12210 gamma par malade. Parmi les manifestations secondaires, celles qu'on a relevées le plus fréquemment, sont l'inappétence (13 ma-

lades) et la fatigue (11 malades), qui constituent donc des phénomènes presque obligatoires.

L'effet pyrogène a été observé d'une façon constante chez 7 malades, donc dans une proportion identique à celle de la statistique globale: il faut en déduire que la présence d'une réaction thermique n'est guère une condition nécessaire et indispensable pour assurer une action efficace à la thérapeutique de stimulation. En outre, pour 6 patients, l'effet pyrogène a été inapparent et pour 4 il a été inconstant et il ne s'est manifesté que par intermittence. Les bacilloscopies ont montré une tendance très nette à se négativer, apportant ainsi le complément bactériologique de l'amélioration clinique et radiologique. En effet, au début 7 malades avaient encore des bacilles de Koch soit dans les expectorations, soit dans le suc gastrique. Or chez tous ces malades les contrôles bactériologiques effectués à la fin de la période de stimulation aux LPS, sont restés négatifs, après cultures ou inoculation. De même, nous n'avons surpris chez aucun des 10 malades déjà négatifs au début du traitement aux LPS, l'apparition de bailles de *Koch* dans les crachats ou dans le suc gastrique à la fin du traitement.

Quant au poids corporel, les considérations d'ordre général que nous avons faites au paragraphe précédent sont également valables pour le groupe de malades (à savoir que l'inappétence plus ou moins marquée a empêché d'importantes oscillations de la courbe pondérale). Il y a cependant une différence notable: chez ces 17 malades une seule fois on a constaté une diminution de poids et celle-ci était de 0,4 kg. (M., Ruth, obs. 12). En revanche, chez 2 patients le poids est resté stationnaire et pour 14 d'entre eux il a augmenté, avec des variations de 0,4 à 3,9 kg. et avec une moyenne de 2,0 kg. par malade. Donc, la courbe du poids elle-même peut être un critère clinique d'appréciation et l'on peut dire que toute perte de poids est un présage à l'inefficacité probable des LPS.

La vitesse de sédimentation des globules rouges est sujette à des variations parfois discordantes: au début du traitement, elle était normale chez 7 et accélérée chez 10 malades; pendant le traitement, elle a augmenté chez 7 et diminué chez 5 malades; à la fin du traitement, on trouvait encore 11 malades avec une vitesse de sédimentation pathologique et 6 seulement avec une vitesse physiologique.

Dans le groupe de patients ayant évolués favorablement, il aurait fallu s'attendre, sinon à une normalisation, du moins à une

baisse de la vitesse de sédimentation. Or, tel n'a pas été le cas, et les résultats que nous avons obtenus confirment l'impression qui s'était dégagée de la statistique globale et dont nous avions fait état au paragraphe précédent: lors d'un traitement prolongé aux LPS, la vitesse de sédimentation a plutôt tendance à s'accélérer. Il ne s'agit pas d'un phénomène constant et régulier, mais fréquent, qui survient même chez des malades évoluant favorablement et qui doit être attribué selon toute vraisemblance aux LPS eux-mêmes.

Il est temps maintenant de s'occuper de la lésion tuberculeuse. Que devient-elle chez ces malades que nous avons considérés, à juste raison pensons-nous, comme des succès thérapeutiques ? Pourquoi est-il justifié de parler de succès thérapeutiques ? En quoi consistent les modifications constatées ? Et sont-elles en mesure de satisfaire notre hypothèse de travail ? Voilà bien des points d'interrogation auxquels nous nous efforcerons de répondre au paragraphe suivant.

6. Discussion

Dans l'introduction nous avions évoqué quelques aspects particuliers du processus inflammatoire et de la tuberculose surtout en ce qui concerne les étapes successives de la maladie, qui évolue sous le masque de la chronicité avec une adaptation trompeuse de l'organisme à de nouvelles situations morbides. La caverne stagnante sous chimio-antibiothérapie continue représente une certaine défaillance du système immunitaire; elle constitue un état d'équilibre relativement viable entre les altérations organiques provoquées par le bacille et les moyens de défense et de réparation mis en œuvre par l'organisme; elle amène les lésions à une fixation souvent irréductible et le tissu inflammatoire, dont l'aspect histologique montre des signes d'activité toujours présente, s'engage progressivement dans la direction d'une sclérose irréversible. Nous avions également souligné que ce compromis entre l'altération et les processus de réparation est propre à chaque cas particulier et il lui confère sa physionomie, alors que le bacille lui-même ne joue plus qu'un rôle d'entretien et ne constitue que la signature bactériologique commune à toute tuberculose.

La situation pathogénique étant ainsi définie, le problème thérapeutique doit trouver sa solution dans la rupture précoce de cet équilibre. Les LPS, en influençant la phagocytose leucocytaire et en activant le SRE et le tissu conjonctif, sont à même de stimuler les processus de cicatrisation. En agissant de la sorte, nous pensons

qu'ils ont souvent été en mesure de bouleverser cet équilibre qui était en train de se constituer au niveau de la lésion tuberculeuse et de jouer ainsi un rôle décisif dans le chemin vers la stabilisation.

Chez les 17 malades ayant présenté une amélioration certaine et importante, 16 étaient atteints au début d'une tuberculose pulmonaire cavitaire étendue, évolutive au moment de leur admission en clinique. Chez un seul patient, l'examen radio-tomographique montrait, à côté de lésions à prédominance nodo-trabéculaire, des infiltrations parenchymateuses largement confluentes dans la zone périhilaire gauche.

Les progrès radiologiques constatés à la fin de la période de stimulation non spécifique se résument de la façon suivante:

a) La caverne est remplacée par un foyer dense, plus ou moins homogène, parfois floconneux et en voie de fragmentation chez 6 malades (Obs. 1, 2, 5, 9, 15 et 17).
b) La caverne est remplacée par une image stellaire ou d'aspect radiologiquement «cicatriciel» chez 4 malades (Obs. 6, 8, 13 et 16).
c) La caverne n'est plus visible comme telle et ses bords sont largement discontinus chez 2 malades (Obs. 4 et 11).
d) La caverne persiste encore, mais elle a fortement diminué de volume, ainsi que l'ensemble des opacités pathologiques chez 5 malades (Obs. 3, 7, 10, 12 et 14).

Or, surtout depuis l'introduction de la chimio-antibiothérapie antibacillaire, on assiste couramment à l'évolution favorable de lésions étendues au niveau des poumons, dont les modifications radiologiques sont semblables à celles que nous venons de décrire. Un aboutissement particulier à la thérapeutique antibacillaire spécifique est constitué par les cavernes cicatricielles, d'aspect bulleux et dont les parois minces semblent complètement détergées de tout tissu spécifique (*E. Bernard* [10]).

Grâce aux travaux histo-pathologiques de *Domagk* [22], *Berblinger* [8], *Koenn* [54], *Giese* [40], *Auerbach* [3], *Nicod et Bonstein* [71], on a mis en évidence quelques particularités concernant les processus de cicatrisation des lésions tuberculeuses apparaissant après le traitement antibacillaire. Il est très vraisemblable qu'une grande partie des images histologiques est due au fait que la plupart des foyers hématogènes n'est pas en mesure de se développer entièrement sous l'action des chimio-antibiotiques spécifiques: l'alvéolite périfocale disparaît rapidement et les cellules épithélioïdes

sont moins nombreuses car les bacilles de *Koch* n'arrivent pas à se multiplier ou bien ont perdu une partie de leur pouvoir pathogène.

Un des aspects les plus caractéristiques et qui nous semble très important n'est pas seulement la production très abondante de fibres réticuliniques, mais surtout l'augmentation de la vascularisation du follicule. Les capillaires sanguins apparaissent à la périphérie et aussi dans les parties centrales, entraînant avec eux des néoformations de tissus conjonctifs. Le foyer est ainsi partagé en plusieurs fragments et peu à peu se constitue la cicatrisation, ayant souvent une image stellaire, avec prédominance d'un tissu conjonctif hyalin.

Cette fragmentation du foyer tuberculeux a lieu également lorsqu'il existe une caséification centrale. La nécrose est d'abord entourée d'une capsule de tissu conjonctif, constitué surtout par des fibres collagènes et hyalinisées (fibrose annulaire de *Zollinger* [95]). Elle subit par la suite une sorte d'assèchement qui, par des brèches marginales, favoriserait la pénétration de cellules du tissu conjonctif et vasculaire à l'intérieur de la masse caséifiée elle-même. De cette façon, on peut expliquer l'apparition d'une fragmentation qu'on observe souvent au cours d'un traitement de certaines cavernes pleines ou de certains foyers plus ou moins compacts. Il nous est impossible de décrire tous les détails qui ont été constatés après un traitement avec les chimio-antibiotiques spécifiques, d'autant plus que la plupart d'entre eux correspondent aux images déjà connues et observées par exemple lors des guérisons spontanées, bien avant l'emploi de ces médicaments. Il est certain cependant que la phase exsudative est aujourd'hui raccourcie ou freinée, tandis que la phase productive, favorisée par la stérilisation des foyers, prend le dessus beaucoup plus précocement qu'autrefois. Il en est évidemment de même pour les processus de réparation.

D'après ce que nous venons de dire, il nous semble que les images que nous avons observées à la suite d'une stimulation non spécifique ne constituent que des modifications involutives aboutissant vers la cicatrisation radiologique. Leur aspect parfois différent ne doit pas nous tromper: en effet, la diminution de volume d'une caverne, l'apparition d'un foyer compact ou en voie de fragmentation, des bords discontinus d'une spélonque ou d'une image stellaire, ne constituent, à notre avis, que des étapes différentes, selon des modalités propres à des particularités locales ou générales du terrain vers la guérison. Elles n'ont donc rien de nouveau, mais si l'on songe

qu'elles ont été acquises seulement après un ou deux mois de traitement et qu'elles font suite à une période certaine de stagnation, il faut admettre que la stimulation non spécifique exercée dans ces cas par les LPS, représente un fait d'une valeur indiscutable.

La stimulation de la cicatrisation radiologique obtenue à l'aide de la préparation Sä 1083/II n'a certes rien d'étonnant si l'on songe surtout que cette stimulation s'adresse également au tissu conjonctif et partant à la néoformation vasculaire. Si l'on se rappelle encore, d'autre part, les effets hématologiques, l'activation de la fibrinolyse et la stimulation du système réticuloendothélial, on peut comprendre qu'une telle thérapeutique puisse influencer favorablement l'évolution d'une lésion tuberculeuse.

Il est vraisemblable que cette action s'exerce aussi indirectement en potentialisant l'action bactériostatique des chimio-antibiotiques antibacillaires spécifiques, que nos malades ont reçu d'une façon continue. Nous savons en effet, qu'une des conditions essentielles ou si l'on veut le premier pas vers la cicatrisation, est réalisée par la quasi stérilisation du foyer tuberculeux: or cette dernière est une attribution élective des médicaments chimio-antibiotiques, tandis que les processus de réparation ne peuvent intervenir efficacement que plus tardivement. L'exhaltation de l'effet bactériostatique des médicaments antibacillaires peut trouver son explication par l'action exercée par les LPS sur le tissu conjonctif, dont la stimulation amènerait une meilleure vascularisation de la lésion tuberculeuse; ce fait permettrait d'atteindre une concentration plus élevée de médicaments actifs au sein des tissus lésés eux-mêmes. Dans la phase de réparation, les LPS en influençant la phagocytose leucocytaire et en activant le SRE peuvent également jouer un rôle favorable et décisif, en bouleversant un équilibre qui était en train de se constituer au niveau de la lésion tuberculeuse.

Il semblerait donc que la stimulation non spécifique créerait d'abord de meilleures conditions locales à l'agression des chimio-antibiotiques contre les bacilles et qu'ensuite elle permettrait à l'organisme d'entreprendre ou d'accélérer les processus de cicatrisation. Cette interprétation du mécanisme d'action pourrait nous faire comprendre l'apparition parfois rapide, parfois dans des délais relativement courts, des images radiologiques que nous avons décrites précédemment.

* * *

Quant aux indications auxquelles doit être réservée l'application des LPS, nous ne pouvons que nous rallier à l'opinion déjà exprimée par *Maurer* (op. cit.), à savoir qu'il faut réserver cette thérapeutique aux malades ayant dépassé la phase exsudative et évolutive du début. Elle se justifie pleinement dans les lésions évoluant vers la chronicité. Le meilleur critère à ce propos sera fourni par l'appréciation clinique d'une part, et les documents radiologiques d'autre part, mais nous insistons encore sur la nécessité de ne pas commencer une stimulation aux LPS avant qu'on ait surpris, radiologiquement du moins, une stagnation lésionnelle.

Les meilleurs indications sont constituées par les cavernes, de préférence, à parois denses, ainsi que *Favez* [33] l'avait déjà entrevu, mais toute caverne stagnante, même à parois minces, est susceptible d'en bénéficier. La durée du traitement doit être limitée à 1 ou 2 mois, rarement prolongée au delà de ce délai.

Les indications à l'interruption prématuré du traitement seront constituées par les observations suivantes:

- Tout d'abord, bien entendu, une aggravation constatée radiologiquement;
- une perte de poids excessive et rapide;
- accessoirement l'apparition de bacilles de Koch dans les expectorations, alors que les bacilloscopies étaient préalablement négatives.

On se rappellera qu'une accélération de la vitesse de sédimentation peut survenir au cours du traitement et qu'elle ne signifie nullement une aggravation de la maladie tuberculeuse. En outre, une fatigue et l'inappétence plus ou moins marquées sont des épiphénomènes presque constants, mais guère alarmants; il en est de même pour les frissons, les courbatures et les céphalées.

Les contre-indications: nous pensons que des malades hautement évolutifs ou fortement débilités par la maladie tuberculeuse ne doivent pas être soumis à une thérapeutique de stimulation non spécifique. En revanche, des aggravations survenant au cours d'un traitement hospitalier et malgré la chimio-antibiothérapie ne constituent pas nécessairement des contre-indications. Dans ces cas, on peut essayer une stimulation non spécifique si les conditions de nutrition sont bonnes et si les phénomènes exsudatifs déjà à l'arrière plan.

Les foyers essentiellement nodulaires représentent de très mauvaises indications, car, selon toute probabilité, aucune amélio-

ration n'est à espérer d'une stimulation non spécifique. Les malades tuberculeux atteints d'une syphilis ou d'un diabète sucré peuvent bénéficier d'un tel traitement.

IV. CONCLUSIONS

Nous avons soumis à une thérapeutique de stimulation non spécifique, à l'aide de la préparation Sä 1083/II, 69 malades tuberculeux et nous avons vu survenir une importante amélioration chez 17 de ceux-ci, alors que chez 2 patients seulement une aggravation radiologique est apparue. Si nous ignorons les raisons qui ont motivé cette aggravation, nous avons en revanche attribué l'amélioration aux effets de la stimulation exercée par un lipopolysaccharide purifié.

Nous avons estimé que les lésions pulmonaires, d'aspect essentiellement nodulaire, constituent de mauvaises indications qui ne bénéficient nullement d'un tel traitement. Par conséquent, si on enlève du collectif les foyers nodulaires, on obtient une amélioration dans le 29% des cas qui représentent «a priori» de bonnes indications, à savoir les tuberculoses ulcéro-caséeuses subaiguës ou évoluant vers la chronicité.

L'évolution favorable s'est manifestée dans des délais relativement courts: 30 à 218 jours, en moyenne après 78 jours. L'efficacité du médicament doit être interprétée comme une exhaltation des pouvoirs de défense, une accélération des processus de réparation et, accessoirement, comme une potentialisation de l'action bactériostatique des antibiotiques.

On peut se demander, au vu des résultats et en tenant compte des désagréments qu'on procure inévitablement aux malades, si une telle thérapeutique se justifie encore à l'heure actuelle. Pour répondre à cette question, il est nécessaire de rappeler quelques vérités familières, surtout à ceux qui s'occupent de tuberculose en milieu hospitalier. Aujourd'hui, plus qu'autrefois peut-être, le malade tuberculeux est pressé et impatient, il se résigne difficilement à l'idée d'une longue hospitalisation et il accepte moins volontiers un traitement se prolongeant indéfiniment. Cette hâte vers la guérison est encore plus accentuée par les soucis matériels, les difficultés économiques, professionnelles et familiales.

Devant cette situation, le médecin doit constamment s'efforcer à ne point devenir le complice du malade. La tâche est grandement

facilitée par les antibiotiques qui, le plus souvent, suffisent à abréger le séjour hospitalier et permettent de trouver des solutions adéquates: guérison par chimio-antibiothérapie seule et, accessoirement, par l'exérèse, ou parfois même encore par la collapsothérapie et cette dernière, qu'il s'agisse d'un pneumothorax différé ou d'une thoracoplastie de sécurité, en de bien meilleures conditions qu'autrefois. Cependant l'inertie lésionnelle est une réalité à laquelle on se heurte fréquemment et ceci indépendamment des chimio-antibiotiques employés. Sa constatation au cours de l'évolution retentit fâcheusement sur le moral du patient et laisse bien souvent le médecin dans l'embarras quant au choix d'une thérapeutique ultérieure. Selon la localisation, l'étendue ou l'aspect des lésions, tel ou tel geste s'avère prématuré ou dangereux, voire inutile et inefficace.

Pour ces raisons, devant l'apparition de lésions subaiguës s'accompagnant d'une stagnation radiologique, il nous paraît justifier de recourir à une thérapeutique de stimulation non spécifique qui, nous l'avons vu, pourra aider souvent l'organisme du malade à dépasser le point mort de son évolution déterminé par la stagnation des lésions pulmonaires, et créer ainsi des conditions nouvelles plus favorables à l'orientation de la thérapeutique ultérieure: on pourra, par exemple, accéder à une phase plus active, exérèse chirurgicale ou éventuellement collapsothérapie, dans des conditions de sécurité plus grandes et en accélérant le rythme de l'évolution, on aura gagné du temps et raccourci la durée de l'hospitalisation. Parfois même, l'amputation d'un tissu pulmonaire, qui participe en grande partie encore aux échanges gazeux, pourra être évitée.

C'est donc dans le sens d'un adjuvant, d'un complément à la thérapeutique désormais classique, que la stimulation non spécifique doit être abordée. Son application ne pourra jamais remplacer les acquisitions récentes et anciennes, mais elle pourra rendre des services précieux aux malades et aux médecins.

Résumé

Dans le premier chapitre, l'auteur expose sommairement les buts d'une thérapeutique non spécifique en opposition avec la thérapeutique spécifique. Il rappelle brièvement les applications cliniques qui ont justifié par le passé l'introduction d'une médication

non spécifique et en particulier la pyrétothérapie. Après avoir exposé les applications d'une thérapeutique non spécifique en tuberculose pulmonaire, il justifie la place actuelle d'une telle thérapeutique vis-à-vis des lésions subaiguës ou évoluant vers la chronicité.

Le deuxième chapitre comprend une analyse des propriétés pharmacodynamiques et biologiques des lipopolysaccharides d'origine bactérienne, surtout après une administration prolongée de la préparation Sä 1083/II.

Le troisième chapitre est réservé aux résultats thérapeutiques et comporte l'observation clinique de 69 malades atteints d'une tuberculose pulmonaire nodulaire ou ulcéro-caséeuse subaiguë, évoluant vers la chronicité, traités par des lipopolysaccharides (LPS) d'origine bactérienne et hautement purifiés (préparation Wander Sä 1083/II). D'après les résultats, l'auteur admet que les formes essentiellement nodulaires de la tuberculose pulmonaire, représentent de mauvaises indications, tandis que les lésions ulcéro-caséeuses constituent «a priori» les bonnes indications et il conclut que la stimulation non spécifique exercée par des lipopolysaccharides purifiés d'origine bactérienne doit être considérée aujourd'hui comme un apport non négligeable du traitement conservateur classique de certains cas de tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse subaiguë ou évoluant vers la chronicité, c'est-à-dire de cas de tuberculose cavitaire témoignant une stagnation radiologique en dépit d'une chimio-antibiothérapie continue. Cette stimulation représente un adjuvant utile de la chimio-antibiothérapie antibacillaire spécifique. Le mode d'action des lipopolysaccharides en pareils cas est discuté.

Zusammenfassung

Bericht über 69 Patienten mit chronischer Lungentuberkulose, die mit einem hochgradig gereinigten Lipopolysaccharid bakterieller Herkunft (Sä 1083/II, Wander) behandelt worden sind. Die ulcerocavernösen Tuberkuloseformen scheinen auf diese unspezifische Behandlung gut zu reagieren, während die Erfolge bei produktiv-nodösen Formen fraglich sind. Die Lipopolysaccharide bilden eine wertvolle Ergänzung in der medikamentösen Tuberkulosebehandlung.

Riassunto

Nel primo capitolo sono esposti brevemente gli scopi della terapia non-specifica in opposizione a quelli della terapia specifica. Si ricordano le applicazioni cliniche che hanno giustificato nel passato l'introduzione di una cura non-specifica ed in particolare la piretoterapia. Dopo aver esposto le applicazioni della terapia non-specifica nella tubercolosi polmonare, l'Autore giustifica il ruolo attuale d'una terapia non-specifica nella cura die quelle lesioni polmonari subacute che tendono verso la cronicità.

Il secondo capitolo comprende un'analisi delle proprietà farmacodinamiche e biologiche dei lipopolisaccaridi d'origine batterica ed i risultati di alcune osservazioni originali dopo amministrazione prolungata del preparato Sä 1083/II (lipopolisaccaride purificato ed acetilato, estratto dall'E. Coli).

Il terzo capitolo è riservato ai risultati terapeutici e comprende l'osservazione clinica di 69 pazienti, ammalati di tubercolosi polmonare di tipo nodulare od ulcero-caseoso ad evoluzione subacuta o tendente verso la cronicità e sottoposti ad una cura di lipopolisaccaridi d'origine batterica (preparato Sä 1083/II).

Basandosi sui risultati ottenuti, l'autore afferma che le forme essenzialmente nodulari della tubercolosi polmonare rappresentano delle «cattive» indicazioni, mentre le lesioni ulcero-caseose costituiscono «a priori» delle buone indicazioni e conclude che la stimolazione non-specifica esercitata dai lipopolisaccaridi purificati d'origine batterica deve essere considerata oggigiorno come un contributo non trascurabile della terapia conservatrice classica di quelle forme di tubercolosi polmonare ulcero-caseose subacute ad andamento cronico, cioé di quelle forme di tubercolosi cavitaria che manifestano un ristagno radiologico nonostante una terapia antibiotica continuata. Tale stimolazione costituisce un utile contributo alla antibioterapia anti-bacillare specifica ed il suo modo d'azione viene ampiamento discusso.

Summary

The author discusses the possibilities of non specific agents, particularly the pyretotherapy with lipopolysaccharids (preparation Wander Sä 1083/II) in the treatment of lung tuberculosis. He concludes that ulcero-caseous lesions, tending to become chronic in spite of adequate chimio-antibiotic treatment, are decidedly benefitted.

In the author's opinion unspecific stimulation with lipopolysaccharids has taken a non negligible place in the armament against tuberculosis. The mode of action of this new drug is discussed.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Aleksandrowicz, J., Kowalczykowa, J. and Legezynski, St.:* The action of nitrogranulogen on tuberculous infection in experimental animals. Pat. pol. *2:* 283 (1950).
2. *Atkins, E. and Wood, W. B. Jr.:* Studies on the pathogenesis of fever. J. exp. Med. *101:* 353 (1955).
3. *Auerbach, O.:* Pathology of tuberculosis as affected by antibiotics. Amer. Surg. *89:* 627 (1955).
4. *Bammer, H. und Martini, V.:* Neuroregenerative Wirkung von Pyrogenen. Pflügers Archiv. *257:* 308 (1953).
5. *Benacerraf, B.:* Effect of Zymosan on Endotoxin toxicity in mice. Proc. Soc. exp. Biol., N.Y. *100:* 796 (1959).
6. *Bennet, I. L. and Beeson, P. B.:* The properties and biologic effects of bacterial pyrogens. Medicine *29:* 365 (1950).
7. — Studies on the pathogenesis of fever. J. exp. Med. *98:* 477 (1953).
8. *Berblinger, W.:* Die tuberkulöse Gewebsreaktion in den Lungen unter Rimifon-Behandlung. Acta davos. *4:* 11 (1952).
9. *Bergmann, H., Buschmann, G., Doering, P., Fritze, E. und Wendt, F.:* Der Einfluß bakterieller Pyrogene auf die Phagozytoseaktivität der Granulozyten und auf die elektrische Oberflächenladung menschlicher Blutzellen in vivo. Klin. Wschr. *32:* 500 (1954).
10. *Bernard, E., Renault, P., Chretien, J., Melle Dubos, Y. et Selvaradja:* Fermeture de cavités tuberculeuses sous l'influence des médications antibiotiques. Vérifications anatomiques. Rev. Tuberc., Paris *18:* 508 (1954).
11. *Boehme, D. and Dubos, R. J.:* The effect of bacterial constituents on the resistance of mice to heterologous infection and on the activity of their reticuloendothelial system. J. exp. Med. *107:* 523 (1958).
12. *Burdon-Sanderson, J.:* On the process of fever. Practitioner *16:* 257 (1876).
13. *Canetti, G.:* L'allergie tuberculeuse chez l'homme. Ed. Méd. Flammarion (Paris 1947).
14. — La lésion tuberculeuse. In: Tuberculose pulmonaire et pleurale, par *Pierre Bourgeois.* Ed. Méd. Flammarion (Paris 1951).
15. *Cardis, F., Wipf, R. et Curchod, B.:* Iodure de potassium et bactériostatiques conjugués dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. J. méd. Leysin *5:* 255 (1953).
16. *Cornforth, J. W.:* Antituberculous effects of certain surface active polyoxyethylene ethers in mice. Nature *168:* 150 (1951).
17. *D'Arcy Heart, P.:* The role of the host in the chemotherapy of tuberculosis. Brit. med. J. *ii:* 767 (1954).
18. *Decourt, P.:* Etudes et documents. Vol. *I*, Tanger (1951).
19. *Delaunay, A. et Lebrun, J.:* Le mode d'action des endotoxines bactériennes. Ann. Inst. Pasteur *73:* 555 (1947).

20. — Influences de la surrénalectomie sur la formule sanguine des animaux intoxiqués par l'endotoxine typhique. Rev. Hémat. *2:* 104 (1947).
21. *Delaunay, A., Lebrun, J. et Delaunay, M.:* Lésions et réaction du tissu lymphoïde. Ann. Inst. Pasteur *76:* 87 et 314 (1949).
22. *Domagk, G.:* Beobachtungen über die Beinflußbarkeit tuberkulöser Infectionen in Experiment und beim Menschen durch neue chemische Verbindungen. Verh. dtsch. Ges. Path. 32 Tagg. (1948).
23. *Dubos, R. J., Weiss, D. W. and Schaedler, R. W.:* Enhancing effect of adjuvants on the antituberculous immunity elicited in mice by methanol extracts of tubercle bacilli. Amer. Rev. Tuberc. *73:* 781 (1956).
24. *Ehrich, E. W.:* Die cellulären Bildungstätten der Antikörper. Klin. Wschr. *33:* 315 (1955).
25. *Eichenberger, E., Schmidhauser-Kopp, M., Hurni, H., Fricsay, M. und Westphal, O.:* Biologische Wirkungen eines hochgereinigten Pyrogens (Lipopolysaccharids) aus Salmonella Abortus Equi. Schweiz. med. Wschr. *85:* 1190 (1955).
26. *Eichenberger, E.:* Fibrinolyse nach intravenöser Injection bacterieller Pyrogenen. Acta neuroveg. *9:* 201 (1955).
27. *Eichenberger, E. und Schmidhauser-Kopp, M.:* Thrombelastographische Untersuchungen über die Fibrinolyse. Physiol. Acta. *12:* 69 (1954).
28. *Engel, E., Brichaut, J., Delmez, J. P., Vernet, A. et Riondel, A. M.:* L'influence de la pyrétothérapie sur la réponse surrénalienne et l'activité fibrinolytique du plasma chez l'homme. Helv. med. Acta *24:* 459 (1957).
29. *Engel, F. L.:* Proc. 2. clin. ACTH Conf. *1:* 235 (1951).
30. *Favez, G.:* Vers de nouvelles conceptions phtisiothérapiques. Praxis *12:* 238 (1954).
31. — Tuberculose et syndrome général d'adaptation. Méd. Hyg. *13:* 380 (1955).
32. *Favez, G. et Aguet, F.:* La thérapeutique anti-inflammatoire non spécifique associée aux médicaments antibacillaires dans la tuberculose pulmonaire évolutive. Rev. Tuberc., Paris *19:* 1400 (1955).
33. *Favez, G., Aguet, F. et Bossy, A.:* La thérapeutique de stimulation non spécifique dans la tuberculose pulmonaire évolutive. Schweiz. Z. Tuberk. *12:* 324 (1955).
34. *Favez, G.:* Posologie des hormones cortico-surrénaliennes et des médicaments antibacillaires dans le traitement de la tuberculose exsudative. Strasbourg méd. *2:* 85 (1957).
35. — Le traitement de la tuberculose pulmonaire évolutive par les perfusions courtes de PAS quotidiennes et biquotidiennes. Schweiz. Z. Tuberk. *13:* 1 (1956).
36. — Technique et indications du traitement ambulatoire, hospitalier et à domicile de la tuberculose pulmonaire. Praxis *12:* 292 (1958).
37. *Fritze, E., Doering, P., Manecke, H. und Schoen, R.:* Oberflächeveränderungen der Blutzellen durch Pyrogene Reizstoffe. Schweiz. med. Wschr. *34:* 783 (1953).
38. *Fritze, E. und Wendt, F.:* Die Phagozytoseaktivität menschlicher Blutgranulozyten unter dem Einfluß bakterieller Lipopolysaccharide in vitro. Klin. Wschr. *33:* 575 (1955).
39. *Gernex-Rieux, C. et Tacquet, A.:* Réactions d'hémagglutination pratiquées comparativement avec l'anticorps type *Middlebrook* et *Dubos* et avec la tuberculine précipitée. Ann. Inst. Pasteur *78:* 550 (1950).
40. *Giese, W.:* Wandlungen der Tuberkulose unter dem Einfluß der Chemotherapie. Verh. dtsch. Ges. Path. (39 Tagg), p. 74 (1955).

41. *Gilbert, M.:* XIII[e] Conférence de l'Union Internationale contre la tuberculose, Madrid. Diana, Artes Graficas, Madrid, p. 181 (1954).
42. *Greene, L. C.:* Healing of thermal burns in cats treated with pyrogen. Amer. J. Physiol. *167:* 789 (1951).
43. *Gruber, K. und Oberndörfer, E. M.:* Hypophysen-Nebennierenrinden-System und Leukocytenregulation, studiert am Modell des Pyriferversuches. Ärztl. Forsch. *8:* 523 (1954).
44. *Hartert, H.:* Die Thrombelastographie. Z. ges. exp. Med. *117:* 189 (1951).
45. *Herlant, M.:* Conditioning, through Stress, of the Action of Corticoids on Lymphoid Organs. Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. *73:* 399 (1950).
46. *Hoff, F.:* Grundlagen der unspezifischen Therapie (Springer-Verlag 1930).
47. *Ingle, D. J.:* in *Gordon, E. B.:* Symposium on steroid hormones, 150 (1950).
48. — Functional interrelationship of anterior pituitary and adrenal cortex. Ann. intern. Med. *35:* 652 (1951).
49. *Isliker, H. C.:* The Properdin System. Vox. Sang. *1:* 8 (1956).
50. *Jaeger, W.:* Experimentelle Untersuchungen über Fibrinolyse im Kammerwasser. Bericht über die 59. Zusammenkunft der deutschen Ophtalmologischen Gesell. Heidelberg, p. 163 (Bergmann-Verlag, München 1955).
51. *Keiderling, W. und Westphal, O.:* Über die Stimulierung des Hypophysen Nebennierenrinden-Systems durch bakterielle Reizstoffe. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. *57:* 66 (1951).
52. *Keiderling, W., Woehler, F. und Westphal, O.:* Über bakterielle Reizstoffe, IV. Mitteilung. Arch. exp. Path. Pharmakol. *217:* 293 (1953).
53. *Kerby, G. P.:* Release of Enzyme from human leukocytes on damage by bacterial derivatives. Proc. Soc. exp. Biol., N.Y. *31:* 381 (1952).
54. *Koenn, G.:* Morphologische Befunde bei chemotherapeutisch behandelten tödlichen Tuberkulosen. Beitr. path. Anat. *111:* 337 (1951).
55. *Landy:* in *Isliker*, op. cit.
56. *Letterer, E.:* Die Biochemie der allergisch-hyperergischen Reaktionen. Handbuch der Allg. Path. VII, Band I, Teil: Entzündung und Immunität, p. 549 (G. Thieme Verlag 1957).
57. *Lewis, L. A. and Page, I. H.:* Changes in blood leukocytes level of adrenalectomized and normal rats following administration of typhoid vaccine. Amer. J. Physiol. *153:* 148 (1948).
58. *Lurie, M. B.:* A correlation between the hystological changes and the fate of living tubercle bacilli in the organs of reinfected rabbits. J. exp. Med. *57:* 181 (1933).
59. — Studies on the mechanism of immunity in tuberculosis; the mobilization of mononuclear phagocytes in normal and immunized animals and their relative capacities for division and phagocytosis. J. exp. Med. *69:* 579 (1939).
60. — Native and acquired resistance to tuberculosis. Amer. J. Med. *9:* 591 (1950).
61. *Loewit, M.:* Über Neubildung und Zerfall weißer Blutkörperchen. Sitzgsh. Akad. Wiss., Wien *11:* 2 (1885).
62. *Mackaness, G. B.:* Artificial cellular immunity against tubercle bacilli. An effect of polyoxyethylene ethers. Amer. Rev. Tuberc. *69:* 690 (1954).
63. *Maurer, G.:* Unspezifische Reiztherapie bei der Lungentuberkulose. Beitr. Klin. Tuberk. Sonderdruck *64:* (1926).

64. *Meneghini, P.:* Terapia fibrinolitica e profilassi anticoagulante nelle malattie tromboemboliche. Minerva med. *46:* 393 (1955).
65. — In «Thrombose und Embolie», 1re conférence internationale, p. 873 (Benno Schwabe, Bâle 1954).
66. *Menkin, V.:* L'homéstase dans l'inflammation. Schweiz. med. Wschr. *46:* 1184 (1952).
67. *Michetti, D.:* La phtisiologie à la croisée des chemins. Schweiz. Z. Tuberk. *10:* 202 (1953).
68. *Middlebrook, G. and Dubos, R.:* Specific serum agglutination of erythrocytes sensitized with extracts of tubercle bacilli. J. exp. Med. *88:* 521 (1948).
69. *Muellertz, S.:* Thrombose und Embolie. Ref. 1. Internat. Tag. S. 75 (Benno Schwabe, Bâle 1954).
70. *Nicod, J. L.:* In «Le problème des tuberculoses atypiques», p. 279 (Edit. Masson, Paris et Roth, Lausanne 1946).
71. *Nicod, J. L. et Bonstein, H.:* Antibiotiques et lésions tuberculeuses. Schweiz. Z. Tuberk. *14:* 445 (1957).
72. *Naegeli, O.:* Allgemeine Konstitutionslehre, p. 145 (Springer-Verlag, Berlin 1934).
73. *Nouvion, H., Pellier, G., Guilbaud, P., Chovelon, R. et Placeverghens, A.:* Essai de traitement de la tuberculose pulmonaire chronique par la streptomycine associée à l'Iodure de potassium et à l'antigène méthylique. Rev. Tuberc., Paris *11:* 1010 (1952).
74. *Nouvion, H.:* L'antigène méthylique dans la tuberculose pulmonaire. Rev. Tuberc., Paris *20:* 864 (1956).
75. *Pillemer, L., Blum, L., Lepow, J. H., Ross, O. A., Todd, E. W. and Wardlaw, A. C.:* The properdin system and immunity. Demonstration and isolation of a new germ protein, properdin, and its role in immune phenomena. Science *120:* 279 (1954).
76. *Pillemer, L., Schoenberg, M. D., Blum, L. and Wurz, L.:* Properdine system and immunity interaction of the properdin system with polysaccharides. Science *122:* 545 (1955).
77. *Pillemer, L., Blum, L., Lepow, J. H., Wurz, L. and Todd, E. W.:* The properdine system and immunity. The zymosan assay of properdin. J. exp. Med. *103:* 1 (1956).
78. *Reilly, J., Rivalier, E., Compagnon, A. et Laplane, R.:* Hémorragies, lésions vasculaires et lymphatiques du tube digestif déterminées par l'injection périsplanchnique de substances toxiques diverses. C.R. Soc. Biol. *116:* 24 (1934).
79. *Roulet, F.:* Über Lungenveränderungen nach experimenteller Behandlungen von Kaninchen mit abgetöteten Tuberkelbazillen. Schweiz. med. Wschr. *32:* (1943).
80. *Rowley, D.:* Stimulation of natural immunity to escherichia coli infection. Lancet *ii:* 232 (1955).
81. *Saenz, A. et Urquijo, C. A.:* Propriétés pathogènes du BCG mort ou vivant enrobé dans l'huile de vaseline. C.R. Soc. Biol. *133:* 641 (1940).
82. *Seibert, F. B.:* Fever-producing substances found in some distilled waters. Amer. J. Physiol. *67:* 90 (1923).
83. *Selye, H.:* The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. J. clin. Endocrin. *6:* (1946).

84. *Solotorovsky, M. and Gregory, F.:* Antituberculous activity in mice of triton used alone and in combination with dihydrostreptomycin. Amer. Rev. Tuberc. *65:* 718 (1952).
85. *Toeniessen, E.:* Sechsjährige Erfahrungen über die kombinierte Behandlung mit bakteriostatischen Mitteln und spezifischen Substanzen. Münch. med. Wschr. *96:* 490 (1954).
86. *Ungar, G.:* Inflammation and its control. Lancet, *263:* 742 (1952).
87. *Vulliémoz, P.:* Etude du taux de properdine dans certaines formes de tuberculose pulmonaire et dans leur traitement. Thèse, Lausanne, sous presse.
88. *Weichardt, W.:* Über unspezifische Leistungssteigerung. Münch. med. Wschr. *67:* 91 (1920).
89. *Westphal, O., Lüderitz, O., Eichenberger, E. und Keiderling, W.:* Über bakterielle Reizstoffe. Z. Naturforsch. *7b:* 536 (1952).
90. *Westphal, O. und Lüderitz, O.:* Chemische Erforschung von lipopolysacchariden gramnegativer Bakterien. Ang. Chemie *66:* 407 (1954).
91. *Westphal, O., Lüderitz, O. und Keiderling, W.:* Über die Wirkungsweise bakterieller Reizstoffe. Beitrag zur biochemischen Analyse des Entzündungsvorganges. Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. *158:* 152 (1952).
92. *Windle, W. F., Chambers, W. W., Ricker, W. A. and Koenig, H.:* Reaction of tissues to administration of a pyrogenic preparation from a pseudomonas species. Amer. J. med. Sci. *219:* 422 (1950).
93. *Windle, W. F.:* Activities of certains bacterial polysaccharides. Trans. N.Y. Acad. Sci. *14:* 159 (1952).
94. *Zahl, P. A. and Hutner, S. H.:* Biology of pyrogens. Trans N.Y. Acad. Sci. *14:* 157 (1952).
95. *Zollinger, H. U.:* Die streptomycinbehandelte Meningitis tuberculosa und miliar tuberculosa. Schweiz. Z. Path. *12:* 176 (1949).

Adresse de l'auteur: Dr. V. Tatti, 3, Route d'Oron, *Lausanne* (Suisse)